

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 101

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Exposé de l'Etat de nos Connaissances
sur les Réactions Pharmacognosiques
des principaux Anesthésiques Locaux
(Cocaïne, Impuretés et Succédanés)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 14 Mars 1925,

PAR

Pierre BATON

Né à Saint-Genis-sur-Guiers (Savoie), le 21 Janvier 1878



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE
75, rue de la Buire, 75

Mars 1925

Exposé de l'Etat de nos Connaissances
sur les Réactions Pharmacognosiques
des principaux Anesthésiques Locaux
(Cocaïne, Impuretés et Succédanés)

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 101

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Exposé de l'Etat de nos Connaissances
sur les Réactions Pharmacognosiques
des principaux Anesthésiques Locaux

(Cocaïne, Impuretés et Succédanés)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 14 Mars 1925

PAR

Pierre BATON

Né à Saint-Genis-sur-Guiers (Savoie), le 21 Janvier 1878



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

Mars 1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. HUGOUNENQ.
Doyen.....	MM. J. LÉPINE.
Assesseur.....	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. BARD
Cliniques chirurgicales.....		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	{	TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		X.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie.....		LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		ROCHET
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		BRETIN
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales.....		DOYON
Anatomie pathologique.....		COLLET
Chirurgie opératoire.....		MOURIQUAND
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....		PIAVOT
Médecine légale.....		X.
Thérapeutique, Hydrologie et Climatologie.....		ARLOING (F.)
Pharmacologie.....		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
— — Chimie minérale.....	BARRAL
— — Urologie.....	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL
Orthopédie.....	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN
Stomatologie.....	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER	MAZEL
THEVENOT (Léon)	DUROUX	ROUBIER	SANTY
GARIN	TRILLAT	FAVRE	DUNET
SAVY	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
FROMENT	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
PIERY			CORDIER (Pierre)

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président; BRETIN, Assesseur;
MM. ROCHAIX et LEULIER, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



INTRODUCTION

Le premier anesthésique local qui fut découvert, et le seul qui a été employé pendant près d'un demi-siècle est la *l. cocaïne*, extraite en 1860 par NIEMANN (*Annalen d. Chem. u. Pharm.*, to 140, p. 213) des feuilles de coca, où il est accompagné d'un *isomère optique*, de *cinnamylcocaïne*, d'*hygrine*, de *cuscohygrine*, de *truxillines* α et β , de *benzoylecgonine* et d'autres dérivés de l'ecgonie encore incomplètement connus ; toutes substances qui constituent des impuretés, que les progrès de la chimie pharmaceutique ont permis d'éliminer de la cocaïne officinale.

Il existe dans d'autres végétaux et parmi les produits de l'activité animale des substances dont certaines propriétés pharmacodynamiques se rapprochent de celles de la cocaïne : telles la *tropacocaïne*, la *yohimbine*, l'*adrénaline*.

D'autre part, depuis que la constitution de la cocaïne a été établie à la suite des travaux de LOSSEN, EINHORN, etc., et de la synthèse de l'ecgonine par WILLSTATTER, on a reconnu que les propriétés anesthésiantes sont dues à la pré-

sence dans une même molécule d'un groupement alcoolique ou phénolique et d'un groupement aminé; le premier pouvant être transformé en éther-sel (le plus souvent éther benzoïque) et le second comportant en général un azote tertiaire.

On a dès lors préparé *artificiellement* des molécules présentant ces groupements. Quelques-unes d'entre elles ne possédant pas certaines des propriétés nuisibles de la cocaïne ont été retenues comme anesthésiques locaux. Ce sont principalement : la *stovaine*, la *novocaïne*, ou *allocaïne*, l'*holocaïne*, les *eucaines A et B*, l'*alypine*, les *orthoformes ancien et nouveau*, le *paraforme*, l'*acoïne*, la *nirvanine*, l'*anesthésine*, l'*euphtalmine*, à la présentation des réactions desquels nous nous sommes limités : limitation que nous croyons devoir signaler dès maintenant, car depuis que notre travail a été effectué d'autres anesthésiques locaux ont vu le jour et plusieurs d'entre eux ont fait l'objet d'une étude très intéressante de la part de M. le professeur TIFFENEAU, parue dans le *Bulletin général de Thérapeutique* de juin et juillet 1924, sur l'*eckaïne*, l'*apothécine*, la *butyne*, la *nitocaïne*, la *propésine*, le *cycloforme*, la *diocaïne*, l'*anacaïne*, dont nous ne nous occuperons pas ici.

Chacune de ces substances a des propriétés physiques et des réactions, qui permettent de la différencier. Ces caractères pharmacognosiques ont fait l'objet de nombreuses publications. Celles-ci sont éparses dans la littérature chimique, pharmaceutique et toxicologique et sont par suite assez difficiles à utiliser pour celui qui ne possède pas une bibliothèque complète à sa disposition.

De plus, les moyens de différenciation ne sont pas toujours décrits avec une minutie suffisante, dans les trai-

tés classiques, pour qu'il soit possible de les mettre en service avec sécurité. C'est ainsi que pour la description des réactions de précipitation de la cocaïne, ils se bornent souvent à qualifier les précipités de caractéristiques sans insister sur la manière de les obtenir et sur leur forme.

D'autre part, la valeur de ces caractères est appréciée de diverses façons par les différents auteurs.

Comme ouvrage présentant une étude d'ensemble des réactions pharmacognosiques de la cocaïne, de ses impuretés et succédanés, avec une ampleur et des indications expérimentales suffisantes, il n'est venu à notre connaissance que le Traité de chimie toxicologique de GADAMER (*Lehrbuch der chemischen Toxicologie*, 1909), celui d'OGIER-KOHN-ABREST et la récente publication de Germaine WALRAND (*Journal de Pharmacie de Belgique*, n°s du 5 novembre 1922 au 10 décembre 1922), auxquels nous avons fait de nombreux emprunts.

Bien que notre exposé contienne les résultats de nombreuses expériences personnelles, ayant porté surtout sur les réactions de la cocaïne, de la stovaïne, de l'orthoforme, de la novocaïne et du paraforme, le but de notre travail n'a pas été de rechercher des caractères nouveaux : il est surtout de grouper, d'après un plan facile à suivre, ceux qui ont été signalés et d'indiquer les techniques qui, d'après nos expériences personnelles, nous ont paru les mieux adaptées à leur obtention commode et significative.

M. le Professeur Albert MOREL a bien voulu nous guider dans nos recherches bibliographiques et dans nos expériences, qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde gratitude.

Voici le plan que nous allons suivre :

CHAPITRE PREMIER. — Exposé de la nature chimique et des constantes physiques des principaux anesthésiques locaux :

- 1° Formules chimiques, classées de manière à faire ressortir les analogies de constitution ;
- 2° Constantes physiques des bases et des sels employés (chlorhydrates).

CHAPITRE II. — Réactions de précipitation.

CHAPITRE III. — Réactions mettant en évidence un des noyaux constitutifs.

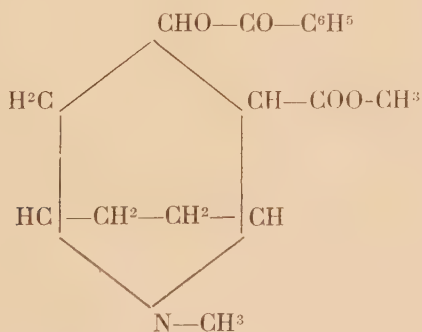
CHAPITRE PREMIER

Nature chimique et constantes physiques des principaux anesthésiques locaux

1° FORMULES CHIMIQUES

Rien ne nous a paru plus propre à faire ressortir les analogies et les différences entre les divers anesthésiques locaux, qu'un tableau d'ensemble groupant leurs formules chimiques.

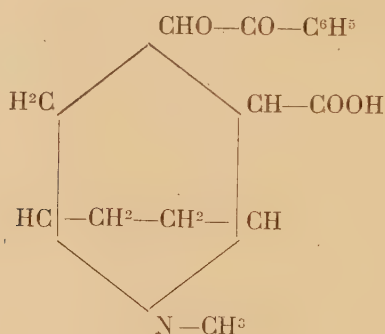
Cocaïnes l. et d. — $C^{17}H^{21}NO^4$: P. M. = 303.



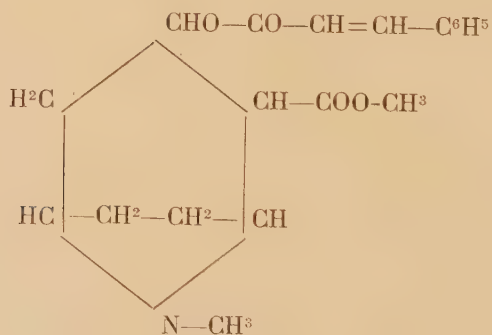
Constitution: benzoyl-méthyl-ecgonine.

La cocaïne employée en pharmacie (Codex 1908) est la cocaïne l. ; utilisée surtout à l'état de chlorhydrate. $C^{17}H^{21}NO^4$, HCl.

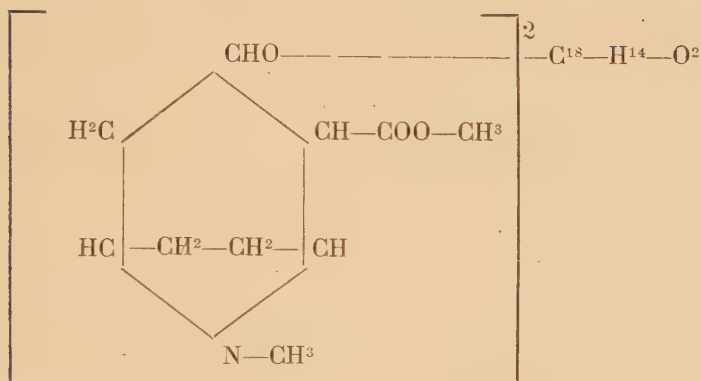
Benzoylcegonine.



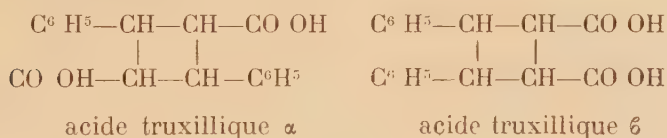
Cinnamylcocaïne. — $C^{19}H^{23}NO^4$: P. M. = 329.



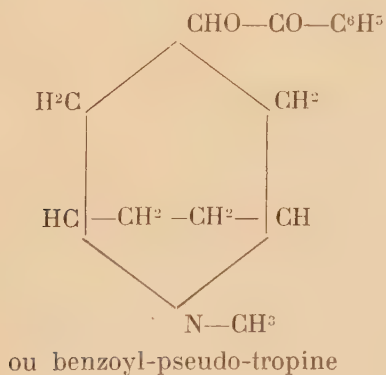
Truxillines. — $C^{38}H^{46}N^2O^8$: P. M. = 658.



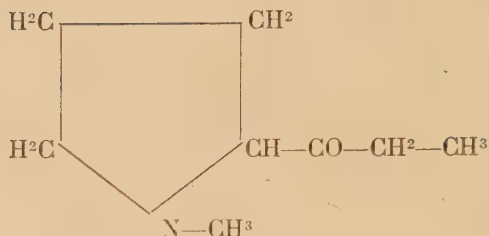
Le corps désigné dans la formule ci-dessus par $C^{18}H^{14}O^2$ est, d'après les travaux de LIEBERMANN, le radical soit de l'acide truxillique α , soit de l'acide truxillique β , qui sont deux dérivés de condensation de l'acide cinnamique présentant l'isomérisie ci — trans.



Tropacocaïne. — $C^{15}H^{19}NO^2$: P. M. = 245.

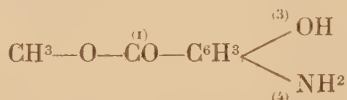


Hygrine.



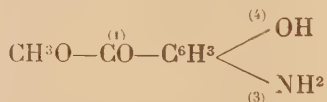
N méthyl-pyrrolidyle — éthyle cétone

Orthoforme ancien. — $\text{C}^8\text{H}^9\text{O}^3\text{N}$: P. M. = 165.



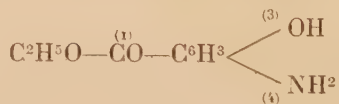
paramino-métaoxybenzoate de méthyle

Orthoforme nouveau. — $\text{C}^8\text{H}^9\text{O}^3\text{N}$: P. M. = 166.



métaamino-paraoxybenzoate de méthyle

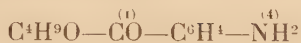
Anesthésine ou benzocaïne. — $\text{C}^9\text{H}^{11}\text{O}^2\text{N}$: P. M. = 163, 85.



paramino-métaoxybenzoate d'éthyle

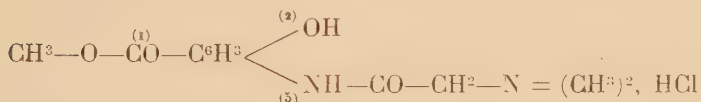
Le sel de l'anesthésine et de l'acide paraphénylsulfonique est la subcutine.

Paraforme ou scuroforme.

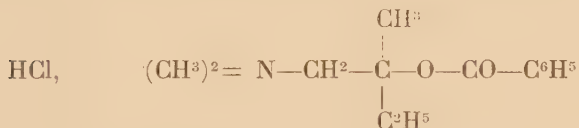


Ether butylique normal de l'acide paraminobenzoïque.

Nirvanine. — $\text{C}^{14}\text{H}^{20}\text{N}^2\text{O}^4$, HCl : P. M. = 314.

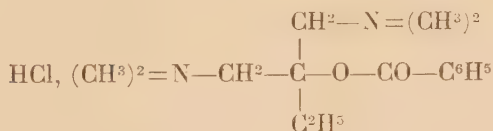


Stovaine (p. f.) : $\text{C}^{14}\text{H}^{21}\text{NO}^2$, HCl : P. M. = 268, 59.



chlorhydrate de benzoyle-diméthylaminopentanol

Alypine. — $\text{C}^{16}\text{H}^{26}\text{N}^2\text{O}^2$, HCl : P. M. = 312.

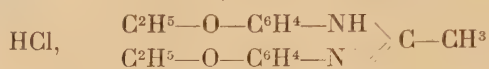


chlorhydrate de benzoyle-tétraméthylaminopentanol

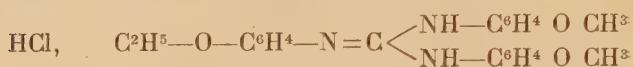
Novocaïne ou allocaïne (p. f.). — $\text{C}^{13}\text{H}^{20}\text{N}^2\text{O}^2$, HCl : P. M. = 270, 58.

HCl, $(\text{C}^2\text{H}^5)^2 = \text{N}-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{O}-\text{CO}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{NH}^2$
chlorhydrate de paraaminobenzoyle-diéthylaminoéthanol

Holocaïne. — $C^{18}H^{22}N^2O^2$, HCl : P. M. = 332.

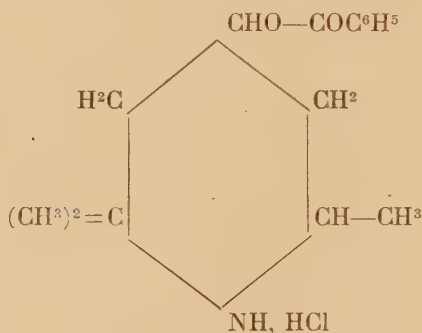


Acoïne. — $C^{23}H^{25}N^3O^3$, HCl : P. M. = 424, 46.



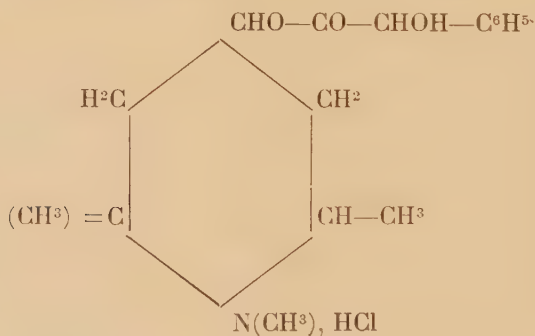
chlorhydrate de dianisylphénéthyle cyanidine

Eucaïne 6. — $C^{15}H^{21}NO^2$, HCl : P. M. = 281, 50.



chlorhydrate de benzoyle-oxytriméthylpipéridine

Euphtalmine. — $C^{17}H^{25}NO^3$, HCl : P. M. = 326.



chlorhydrate de phénylglycolyle-oxy-tétraméthylpipéridine

2° CONSTANTES PHYSIQUES

1° *Cocaïne officinale* : cocaïne l.

Constantes de la base : cristaux prismatiques à 4 ou 6 facettes, monocliniques, hémimorphes, inodores (v. fig. 15).

Point de fusion : 98°6.

Réaction alcaline.

Solubilité : très faible dans l'eau 1/1.300 à 12° d'après le Codex (1/700 à la température ordinaire) ; notable dans l'alcool, l'éther, le pétrole léger, le chloroforme, le benzène, la vaseline, l'essence de térébenthine, les corps gras, etc.

Pouvoir rotatoire (lévogyre).

La détermination est d'autant plus intéressante, qu'aucun des succédanés synthétiques de la cocaïne n'est actif sur la lumière polarisée et que la tropacocaïne naturelle est également inactive. Seule l'adrénaline qu'on associe fréquemment aux anesthésiques locaux est active (lévogyre).

D'après le Codex de 1908, $\alpha_D = (15,827 + 0,005848 p)$ à + 20° pour une solution chloroformique, contenant p gr. de cocaïne pour 100 cmc.

Le pouvoir rotatoire se modifie d'ailleurs avec la nature du dissolvant : $\alpha_D = -29^{\circ}4$ à + 18° pour une solution dans l'alcool absolu, contenant 2 gr. de cocaïne, dans 100 cmc. ou bien encore $\alpha_D = -50^{\circ}6$ à + 18° pour une solution dans la benzine contenant 2 gr. de cocaïne dans 100 cmc.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Constantes du chlorhydrate : cristallisé anhydre en prismes courts, droits, obtus avec de larges facettes, transparents, incolores, inodores s'ils sont absolument secs. Dégageant l'odeur du benzoate de méthyle s'ils sont humides.

Point de fusion : 186°.

Solubilité : facile dans l'eau (0/0,75 à la température ordinaire, facile dans l'alcool à 60°, difficile dans l'alcool absolu, très faible dans le chloroforme, nulle dans l'éther anhydre, très faible dans l'éther contenant de l'eau, nulle dans la benzine.

Le point de fusion sert à l'identification et à l'étude des mélanges.

Nous empruntons à Germaine WALRAND (loc. cit., p. 787) les résultats obtenus, en ce qui concerne les points de fusion des mélanges.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), impureté ou succédané (54,55 %).

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), anesthésine (base) 81°-82°.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), orthoforme (base) 90°-93°.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), acoïne (chlorhydrate) 160°.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), tropacocaïne (chlorhydrate) 160°-165°.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), novocaïne (chlorhydrate) 145°-148°.

Chlorhydrate de cocaïne (45,45 %), eucaïne (chlorhydrate) 183°-185°.

Pouvoir rotatoire : D'après le Codex de 1908 le chlorhydrate de cocaïne Lévogyre a en solution aqueuse comme pouvoir rotatoire = — 71°94, quand on l'observe à + 20° sur une solution dans l'eau contenant 2 gr. de chlorhydrate de cocaïne, desséché à 100° dans 100 cmc. de solution ;

correspond à une déviation angulaire = $-2^{\circ}87$ pour une observation faite dans un tube de 2 décimètres de longueur.

MM. BAYLE et FABRE donnent les indications suivantes par examen de la fluorescence (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1924, t. I, p. 535) (*C. R. Académie des Sciences*, 1924, t. 178, p. 632) : Le chlorhydrate de cocaïne reste obscur lorsqu'on l'irradie par les rayons ultra-violetes fournis par une lampe de Henri GEORGE et filtrés à travers trois écrans de Wood à l'oxyde de nickel. Nous l'avons contrôlé.

2° *Cocaïne d.* — A (base), aiguilles prismatiques.

Point de fusion : 43° à 45° ou pour d'autres auteurs 46° à 47° .

B (chlorhydrate), aiguilles et feuillets étirés, point de fusion : 205° .

3° *Cinnamylcocaïne l.* — A (base libre) : aiguilles de sa solution dans la ligroïne; point de fusion : 121° .

B (chlorhydrate l.) : feuillets allongés, translucides, contenant 2 H²O de cristallisation ; point de fusion : 177° après deshydratation.

4° *Truxilline.* — Base libre : amorphe, fondant à 80° , lévogyre.

5° *Truxilline.* — Base libre : amorphe, ne fondant pas nettement, mais s'altérant à partir de 45° .

6° *Tropacocaïne i.* — A (base libre) : cristallisée en tables de sa solution étherée ; point de fusion : 49° ; pouvoir rotatoire nul (inactive par constitution).

B (chlorhydrate) : cristallisé en aiguilles blanches ; point de fusion : 271° (276° - 277° d'après GADAMER).

C (bromhydrate) : cristallisé en feuillets allongés, diffi-

cilement solubles dans l'eau, pouvant servir à l'isolement de la base.

7° *Hygrine*. — Base libre : cristallisée ; point de fusion : 92°-94°.

8° *Orthoforme ancien*. — Base libre : cristallisé, non hygroscopique, inodore, insipide, peu soluble dans l'eau.

Point de fusion : 120°-122°.

Réaction acide au tournesol.

9° *Orthoforme nouveau*. — Base : cristallisé de ses solutions dans les solvants organiques : alcool, éther, benzène, chloroforme.

Point de fusion : 142°.

Très peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués, d'où l'éther, le benzène et le chloroforme ne l'enlèvent qu'à l'état de traces.

Soluble dans les alcalis et ses solutions alcalines se colorent en rouge à l'air.

Réaction acide au tournesol.

L'orthoforme examiné à l'état sec sur fond noir mat soumis aux rayons d'une lampe à arc au mercure filtrés par trois écrans à l'oxyde de nickel prend une teinte gris sombre sans éclat et se différencie aussi nettement de la novocaïne et même du paraforme.

10° *Anesthésine ou benzococaïne*. — A (base) : peu soluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques : alcool, éther, chloroforme, acétone, glycérine, huiles et graisses.

Point de fusion : 90°.

B (chlorhydrate) : peu soluble dans l'eau (1/1000).

D'après Germaine WALRAND (loc. cit., p. 828) l'éther et le chloroforme enlèvent totalement l'anesthésine à ses solutions acides.

C (paraphénylsulfonate) *subcutine* : poudre blanche cristalline fusible à 195°, soluble à 1/100 dans l'eau froide.

11° *Paraforme*. — Cristallisé en aiguilles fines incolores, très peu soluble dans l'eau distillée: 0 gr. 13 p. 1000 à + 17°5 ; très soluble dans la plupart des dissolvants organiques.

Point de fusion : 57°, distillant sans décomposition à 187° dans un vide de 8 millim., d'après CHAMPALBERT (Thèse de médecine, Lyon, 1920, p. 18).

Le paraforme examiné à l'état sec sur fond noir mat, soumis aux rayons émis par une lampe à arc au mercure et filtrés à travers trois écrans au nickel (lumière de WOOD) prend une couleur bleutée, beaucoup moins éclatante que la fluorescence violette présentée par un échantillon de novocaïne, examiné dans les mêmes conditions (expérience personnelle).

12° *Nirvanine*. — A (base) : substance huileuse.

B (chlorhydrate) : cristaux incolores, brûissant rapidement sous l'action de la lumière enlevée de ses solutions aqueuses par l'éther et seulement à l'état de traces par l'éther de pétrole, le chloroforme et le benzène.

Point de fusion : 185°.

13° *Stovaïne*. — A (base libre) : précipitée de la stovaïne, qui est un chlorhydrate, par les alcalis, substance huileuse, incolore, à odeur de triméthylamine. Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

B (chlorhydrate) : cristallisé en lamelles brillantes, d'une faible odeur de méthylamine.

Soluble dans l'eau (dans 2 parties d'eau en poids), dans 5 parties d'alcool méthylique, dans 75 parties d'alcool absolu, dans 50 parties de chloroforme, presque insoluble dans l'éther et dans l'acétone.

Solution aqueuse légèrement acide au tournesol, n'abandonnant rien à l'éther de pétrole et au benzène.

Point de fusion : 175° - 17° .

MM. BAYLE et FABRE donnent les indications suivantes au sujet de l'examen fluoroscopique de la stovaïne (*Journ. Pharm. Chim.*, 1924, t. I, p. 535) : Les cristaux de stovaïne restent obscurs lorsqu'on les irradie par les rayons de longueur d'onde 3650 Å. Nous l'avons contrôlé.

14° *Alypine*. — A (base libre) : précipitée de l'alypine, qui est un chlorhydrate par les alcalis, substance huileuse, incolore, de réaction franchement alcaline, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther.

B (chlorhydrate) : cristallisé inodore, très soluble dans l'eau.

La solution aqueuse est neutre et ne s'altère pas par l'ébullition, chauffée à l'autoclave elle devient acide.

Insoluble dans l'éther même aqueux, l'éther de pétrole, le benzène, le chloroforme, soluble dans l'alcool.

Point de fusion : 169° .

15° *Novocaïne ou Allocaïne*. — A (base libre) : précipitée par les alcalis de la novocaïne, qui est un chlorhydrate.

Cristallisée : fusible à 61° - 63° .

Soluble dans les solvants organiques, mais peu dans l'éther de pétrole.

B (chlorhydrate) : petits cristaux, fusibles à 156° .

Soluble dans une partie en poids d'eau, dans 50 parties d'alcool, insoluble dans l'éther à condition que celui-ci soit anhydre, car l'éther enlève des traces à ces solutions aqueuses.

Insoluble dans l'éther de pétrole, le benzène, le chloroforme.

MM. BAYLE et FABRE donnent les indications suivantes au sujet de l'identification de la novocaïne par l'examen de la fluorescence :

Les cristaux de novocaïne présentent une fluorescence bleue violette intense lorsqu'on les irradie par les rayons de longueur d'onde 3650 Å, ce qui permet de les distinguer nettement des cristaux de chlorhydrate de cocaïne et de stovaïne, qui restent obscurs. Nous l'avons contrôlé personnellement.

16° *Holocaïne*. — A (base libre mise en liberté par les alcalins de l'holocaïne qui est un chlorhydrate) : cristallisée, fusible à 189°, soluble dans les dissolvants organiques, mais peu dans l'éther de pétrole.

B (chlorhydrate) : cristaux incolores, inodores, de saveur amère, soluble dans 45 parties d'eau, la solution aqueuse est souvent rosée et n'est pas décomposée par ébullition, l'éther ainsi que le chloroforme en enlève une certaine quantité à ses solutions aqueuses. Donc, un peu soluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le chloroforme, presque insoluble dans le benzène.

17° *Eucaïne A*. — (base libre) : cristallisée. Point de fusion : 103°.

18° *Eucaïne B*. — A (base libre) : cristallisée en cristaux incolores, fusible à 91°, soluble dans 9 parties d'eau,

les solutions aqueuses non décomposées à l'ébullition, soluble dans les solvants organiques.

B (chlorhydrate) : cristallisé, fusible à 268°, non enlevé de ses solutions aqueuses par l'éther de pétrole, l'éther, le benzène.

19° *Euphtalmine*. — A (base mise en liberté par les alcalis de l'euphtalmine qui est un chlorhydrate) : soluble dans les solvants organiques. Point de fusion :

B (chlorhydrate) : cristallisé, incolore, fondant à 183°, soluble dans l'eau, à peu près insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le benzène et le chloroforme.

NOTA. — *Nous ne signalons ici que pour mémoire les résultats intéressants qu'on peut attendre de l'étude spectrographique de ces alcaloïdes : V. P. STEINER (Etudes spectrographique des alcaloïdes des végétaux, Journ. de Chim. biolog., t. VI, n° 3, p. 231, et A. CASTILLE, Journ. de Pharm. de Belgique, n°s 34 à 38, 1924).*

CHAPITRE II

Réactions de précipitation

Nous ne nous occuperons ici que des réactions données par les anesthésiques locaux en solution dans l'eau, sous la forme usuelle de chlorhydrates pour les cocaïnes l. et d. et ses impuretés et succédanés naturels : benzoylecgonine, cinnamylcocaïne, truxillines, tropacocaïne, hygrine, ainsi que pour l'orthoforme nouveau, pour le scuroforme, pour l'anesthésine, pour les bases de la nirvanine, de la stovaïne, de l'alypine, de la novocaïne ou allocaïne, de l'holocaïne, de l'acoïne, de l'euphtalmine B, de l'euphtalmine.

Les réactifs précipitants qui donnent les réactions les plus intéressantes peuvent être divisés en trois groupes :

- A. — Réactifs généraux de précipitation des alcaloïdes.
- B. — Solutions aqueuses d'halogènes.
- C. — Alcalis.

A) Réactifs généraux de précipitation des alcaloïdes

Les plus intéressants de ceux, qui ont été mis en œuvre par les différents auteurs consultés et par nous-mêmes, sont : le réactif à l'iodure de potassium iodé ou réactif de BOUCHARDAT, le réactif de MAYER, les acides silicotungstique et phosphomolydique, l'acide picrique, le chlorure de platine, le chlorure d'or, le bromure d'or, le chlorure de

palladium, l'acétate de zinc, l'acide chromique, le chromate, le bichromate, le molybdate de soude, le permanganate, le perchlorate, le ferrocyanure, le platinocyanure, le nitro-prussiate. Nous allons passer en revue les résultats donnés par l'action de chacun de ces réactifs sur chacun des anesthésiques locaux et nous nous efforcerons de mettre en évidence ceux qui ont une signification pour l'identification pharmacognosique.

I. — RÉACTIF DE BOUCHARDAT OU IODURE DE POTASSIUM IODURÉ

Formules du réactif. — Solution d'iode (12 gr. 7 par litre) dans l'iodure employé pour les dosages volumétriques comme solution N/10 d'iode, ou mieux, suivant TANRET (1), pour éviter un excès d'iodure, qui a l'inconvénient de redissoudre les précipités solution d'iodure de potassium à 10 % saturée d'iode.

Techniques d'application : en milieu acidifié, en milieu neutre.

Résultats donnés avec chaque anesthésique local pris individuellement :

1° *Avec la l. cocaïne.* — Le Codex de 1908 dit que les solutions aqueuses de cocaïne produisent avec la teinture d'iode ou la solution de KI iodé un précipité brun rouge, mais il ne donne aucun renseignement sur sa forme ni sur les conditions de son apparition.

BARTH dit que la sensibilité de cette réaction est de 1/10.000 avec le réactif de BOUCHARDAT.

D'après nos expériences avec le réactif selon la formule de TANRET, la sensibilité est de 1/100.000.

D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 789) l'iodure de potassium iodé précipite aussi bien la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,1 % que celle à 1 %.

(1) TANRET : *Bull. Soc. Chim.* (3), tome XI, p. 3.

2° Avec la tropacocaïne. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) l'iodure de potassium iodé donne un précipité aussi bien dans les solutions à 0,1 % (neutre ou acide) que dans la solution à 1 %.

Cet auteur signale que l'iodure de potassium seul dans les solutions à 1 % de tropacocaïne donne un précipité blanc, que seule, des autres anesthésiques locaux, l'acoïne donne également.

3° Avec l'orthoforme. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 827) l'iodure de potassium iodé donne un précipité aussi bien dans la solution à 0,1 % (neutre ou acide) que dans la solution à 1 % obtenue par l'acide chlorhydrique.

Personnellement nous n'avons pas obtenu de précipité avec une solution à 1 %.

4° Avec l'anesthésine ou benzocaïne. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 829) l'iodure de potassium iodé donne un précipité aussi bien dans la solution à 0,1 % (neutre ou acide) que dans la solution à 1 % obtenue par action de l'acide chlorhydrique.

5° Avec la nirvanine. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) l'iodure de potassium iodé donne un précipité aussi bien dans la solution à 0,1 % (neutre ou acide) que dans la solution à 1 %.

6° Avec le paraforme. — Nous avons obtenu avec le réactif de BOUCHARDAT un précipité avec une solution 0,05 % et un trouble léger au bout de 2 minutes avec une solution à 0,01.

7° Avec la stovaïne. — D'après G. WALRAND (p. 852) l'iodure de potassium iodé donne un précipité aussi bien dans la solution à 0,1 % (neutre ou acide) que dans la solution à 1 %.

8° Avec l'alypine. — D'après G. WALRAND (p. 870) l'iodure de potassium iodé précipite la solution à 0,1 % en milieu neutre et acide et la solution à 1 %.

9° *Avec la novocaïne ou allocaïne.* — D'après G. WALRAND (p. 850) l'iodure de potassium iodé précipite la solution à 0,1 % en milieu neutre et acide et la solution à 1 %.

Personnellement nous avons obtenu la même sensibilité dans cette réaction.

10° *Avec l'holocaïne.* — D'après G. WALRAND (p. 871) *id.*

11° *Avec l'acoïne.* — D'après G. WALRAND (p. 894) *id.*

En outre avec l'acoïne, G. WALRAND dit avoir obtenu par l'iodure de potassium seul un précipité blanc soluble à chaud, qui a été obtenu par elle seulement avec l'acoïne et avec la tropacocaïne.

12° *Avec l'eucaïne B.* — D'après G. WALRAND (p. 896) l'iodure de potassium iodé précipite la solution à 0,1 % et la solution à 1 %.

13° *Avec l'euphtalmine.* — D'après G. WALRAND (p. 897) *idem.*

II. — RÉACTIF DE MAYER (IODURE DOUBLE DE MERCURE ET DE POTASSIUM)

Formules du réactif. — Formule de MAYER : bichlorure de mercure, 13 gr. 54 ; iodure de potassium, 48 gr. 8 ; eau distillée q. s. p., 1 litre. — Formule de WALSER : iodure de mercure à saturation dans solution d'iodure de potassium à 10 %.

Techniques d'application en milieu neutre ou plus ou moins acidifié.

Résultats donnés avec chaque anesthésique local pris individuellement :

1° *Avec la l. cocaïne.* — Nous avons obtenu avec le réactif de MAYER un précipité avec une solution à 0,05 % et un louche léger avec une solution à 0,01.

2° *Avec l'orthoforme.* — Nous n'avons pas obtenu de précipitation avec une solution à 1 %.

3° *Avec le paraforme.* — Pas de précipité avec une solution à 1 %.

4° *Avec la stovaïne.* — Un précipité avec une solution à 0,05 % et un louche faible avec une solution à 0,01.

5° *Avec la novocaïne ou allocaïne.* — Un précipité très net avec une solution à 0,01 %.

III. — ACIDE SILICOTUNGSTIQUE OU RÉACTIF DE BERTRAND (1)

Formule : Solution aqueuse d'acide silicotungstique ou de silicotungstate de soude à 5 %.

Technique d'emploi : Les solutions doivent être acidifiées par l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que l'acidité finale soit de 1 % en poids d'HCl.

Résultats donnés avec les anesthésiques pris individuellement :

1° *Avec la cocaïne.* — Sensibilité, 1/200.000, d'après G. BERTRAND (loc. cit.). Nous n'avons obtenu qu'un léger louche avec une solution à 0,05.

2° *Avec l'orthoforme.* — Nous n'avons pas obtenu de précipité avec une solution à 1 %.

3° *Avec le paraforme.* — Nous n'avons pas obtenu de précipité avec une solution à 1 %.

4° *Avec la stovaïne.* — Nous avons obtenu un précipité avec une solution à 0,01.

5° *Avec la novocaïne.* — Nous avons obtenu un précipité avec une solution à 0,05 et un louche avec une solution à 0,01.

(1) G. BERTRAND : *Bull. Soc. Chim.* (3), tome XXXI, p. 434.

IV. — ACIDE PHOSPHOMOLYDIQUE

Formule : Réactif de SONNENSCHNEIN, solution de phosphomolybdate de soude dans l'acide nitrique à 30 %.

Résultats donnés avec les anesthésiques pris individuellement :

1° *Avec la cocaïne.* — Précipité avec une solution à 0,05 et un léger louche avec une solution à 0,01.

2° *Avec l'orthoforme.* — Pas de précipité avec une solution à 0,1.

3° *Avec le paraforme.* — Précipité avec une solution à 0,1.

4° *Avec la stovaïne.* — Précipité avec une solution à 0,01.

5° *Avec la novocaïne.* — Précipité avec une solution à 0,01.

V. — ACIDE PICRIQUE

La formation de picrates peu solubles dans l'eau froide et cristallisables, pouvant être obtenue aux dépens de plusieurs anesthésiques locaux, est une réaction très intéressante, non pas tant pour sa sensibilité que pour sa signification, provenant de la constatation facile des caractères distinctifs des cristaux.

Elle a été décrite par plusieurs auteurs pour la cocaïne 1. notamment par POPOFF (*Ann. d'Hyg. et de Méd. légale*, t. 26, p. 81), par NELSON et LÉONARD (*Journ. americ. chem. Soc.*, t. 44, n° 2, février 1922, p. 369) et pour les 12 succédanés de la cocaïne précités, par G. WALRAND (*loc. cit.*). Nous l'avons personnellement étudiée et la technique qui nous a paru la plus commode et la plus significative se rapproche de celle indiquée par SONNIE-MORET (*loc. cit.*).

Sa sensibilité est assez faible, l'acide picrique cessant de troubler les solutions diluées au-delà de 1/500. SONNIE-MORET fait du reste observer que d'après ses recherches sur la cocaïne, en opérant sur des gouttes et en laissant évaporer celles-ci au point voulu, il est toujours possible d'arriver à une concentration suffisante : selon lui, la sensibilité en employant comme réactif une solution de picrate de soude au lieu d'acide picrique serait beaucoup plus grande, mais l'emploi de ce picrate ne convient pas parce que, cristallisant lui-même sur le porte-objet, il peut prêter à des confusions, grossières, il est vrai.

Technique pour l'obtention des picrates. — Celle de NELSON et LÉONARD (loc. cit.) qui poursuit la formation des cristaux en solution dans l'alcool à 95 % chaud ne nous a pas paru avantageuse. Nous préférons faire recristalliser les picrates dans l'eau après les avoir dissous dans l'eau chaude. G. WALRAND (loc. cit.) n'a étudié que la formation des cristaux à froid sur une lame porte-objet : elle en indique, comme SONNIE-MORET et comme nous, la signification caractéristique.

Nous opérons de la façon suivante : la solution aqueuse du sel est déposée soit dans un tube à essai, soit sur un verre de montre, soit sur une lame porte-objet, suivant la quantité dont on dispose. On l'additionne d'un égal volume de solution aqueuse d'acide picrique à 1 %. Si la concentration est suffisante, il se forme un précipité : celui-ci ne doit pas être trop compact, sans quoi on le fait disparaître en partie par addition convenable d'eau distillée.

On le redissout en chauffant avec précaution, puis on abandonne au repos pendant 4 ou 5 heures. A ce moment on l'examine au microscope.

Si on dispose d'une quantité suffisante de picrate, on

peut déterminer son point de fusion sur des cristaux essorés et séchés à l'air.

1° *Picrate de l. cocaïne.* — Ses caractéristiques sont de fondre à 165°—166° et de cristalliser en aiguilles jaunes groupées en éventails donnant l'aspect d'aiguilles de pins.

G. WALRAND (loc. cit.), qui a précisé les conditions de la précipitation, indique que dans les solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 % l'acide picrique produit de suite un précipité, tandis que celui-ci ne se forme qu'après 2 ou 3 heures dans les solutions à 0,1 %. Elle a de plus fait l'observation suivante : en opérant sur des quantités assez fortes de solution placées dans un verre de montre, l'addition d'acide picrique donne naissance à la formation de *pellicules jaunes brillantes, irisées*, en forme de cercles ou de fragments de cercle, striées radialement, présentant au centre une petite pointe perpendiculaire (le diamètre de ces pellicules va de 1 à 2 mm. à 1 cmc. 1/2). Ces pellicules se forment après quelques minutes dans les solutions à 1 %, puis se réunissent et se fusionnent, tandis que dans les solutions à 0,1 % elles ne se forment qu'après quelques heures et subsistent après dessiccation, nettement espacées les unes des autres et conservant leur aspect pendant plusieurs mois. Elles ne seraient pas données par les succédanés et les impuretés ; mais si la cocaïne est mélangée à l'un d'eux les pellicules se fusionnent, ou, si elles restent séparées, elles perdent leur reflet satiné : on ne peut plus alors identifier la cocaïne par cette réaction.

Quant aux cristaux formés sur une lame porte-objet, G. WALRAND, en insistant comme SONNIE-MORET et comme nous sur leur caractéristique d'être groupés en éventails formés de 2, 3 ou 4 aiguilles, indique que seule parmi les succédanés l'anesthésine donne un picrate en aiguilles, mais que celui-ci est formé d'aiguilles enchevêtrées,

mais non groupées en éventail de 2 à 4 cristaux, comme celles du picrate de cocaïne.

Nous représentons fig. 1 les cristaux de picrate de cocaïne I. que nous avons obtenus.

2° *Picrate de tropacocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) l'acide pierique précipite les solutions de chlor-

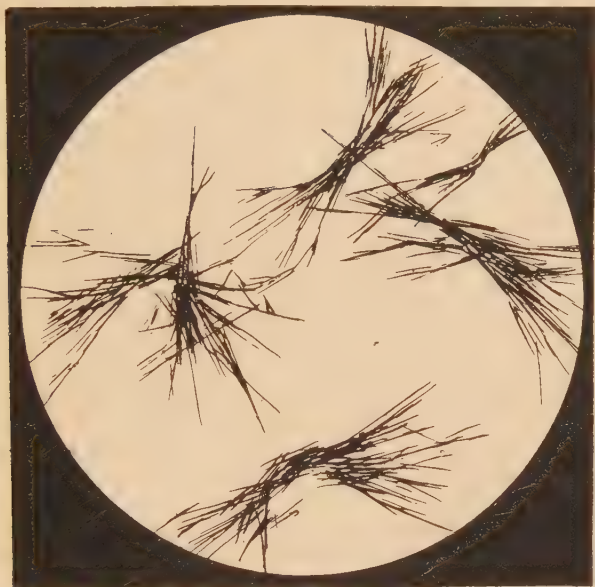


FIGURE 1

hydrate de tropacocaïne aussi bien à 0,1 % (en milieu neutre ou acide) que les solutions à 1 %, elle signale que le picrate est cristallisé en cristaux groupés en étoiles très caractéristiques : d'après GADAMER, il fond à 240°-242° après avoir bruni à 205°-220°.

3° *Picrate d'orthoforme.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 827) signale que l'acide pierique ne précipite pas les solutions à 0,1 % (en milieu neutre ou acide) d'orthoforme, lequel se montre moins sensible que la plupart des au-

tres anesthésiques locaux à l'action des r. précipitants, mais qu'il précipite la solution à 1 % obtenue par l'acide chlorhydrique.

Personnellement nous avons obtenu cette réaction dont nous représentons les cristaux (figure 2).



FIGURE 2

4° *Picrate d'anesthésine ou de benzocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 829) signale que l'acide picrique ne précipite pas les solutions à 0,1 % en milieu neutre ou acide, mais seulement la solution à 1 % obtenue par action de l'acide chlorhydrique. Elle donne comme réaction microchimique de l'anesthésine la formation des cristaux de picrate, qui sont en aiguilles comme ceux de picrate de cocaïne, mais qui s'en différencient parce que ces aiguilles sont enchevêtrées et non groupées par 2, 3 ou 4 en éventails.

Séché à l'air il fond à 102° - 108° et anhydre à 129° - 130° , d'après GADAMER.

5° *Picrate de nirvanine*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 895) signale que l'acide picrique précipite aussi bien les solutions à 0,1 % (en milieu neutre ou acide) que les solutions à 1 %. D'après elle les cristaux de picrate de

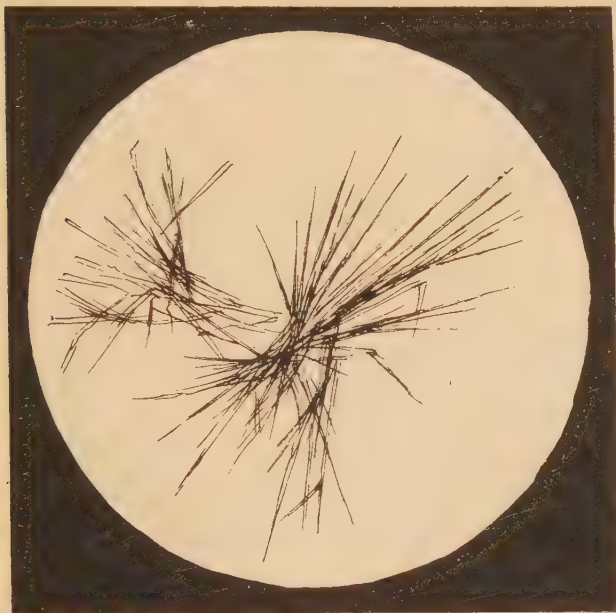


FIGURE 3

nirvanine, formés dans les solutions à 1 %, seraient en aiguilles disposées en étoiles et peuvent servir à la caractérisation.

6° *Picrate de paraforme*. — L'acide picrique précipite les solutions de 1 % de paraforme en milieu légèrement acide (figure 3).

7° *Picrate de stovaine*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 852)

signale que l'acide picrique ne précipite pas les solutions neutres ou acides de stovaïne à 0,1 %, mais qu'il précipite la solution à 1 %, et que le précipité cristallin formé dans celle-ci est caractéristique, car il se présente en formations rayonnées, qui grandissent aux dépens d'un fin



FIGURE 4

précipité granuleux. Personnellement nous avons obtenu et dessiné ce picrate (figure 4).

D'après GADAMER ce picrate de stovaïne est cristallisé en tables fusibles à 115°-116°.

8° *Picrate d'alypine*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 870) signale que l'acide picrique précipite aussi bien la solution à 0,1 % en milieu neutre ou acide que la solution à 1 % et elle donne une figure représentant le picrate d'alypine.

D'après GADAMER ce picrate est en prismes étroits minces fusibles à 195°-197°.

9° *Picrate de novocaïne ou d'allocaina.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 850) signale que l'acide picrique ne donne de cristallisations nettes que dans des solutions d'une concentration supérieure à 1 % et qu'au-dessous l'apparence générale est huileuse. Personnellement nous avons obtenu et dessiné ce picrate (figure 5).



FIGURE 5

10° *Picrate d'holocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 871) signale que l'acide picrique précipite aussi bien la solution à 0,1 % (en milieu neutre ou acide) que la solution à 1 % et que les cristaux du picrate sont caractéristiques.

11° *Picrate d'acoïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 894) signale que l'acide picrique précipite aussi bien la solution à 0,1 % que la solution à 1 % et qu'elle n'a pas constaté au microscope de précipité cristallin avec les réactifs (parmi

lesquels est l'acide picrique) employés ordinairement pour les réactions microchimiques. Ce fait est d'une grande utilité pour la recherche des falsifications.

12° *Picrate d'eucaine B.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 896) indique que l'acide picrique précipite la solution à 1 %, mais qu'il ne précipite la solution à 0,1 % qu'après quelques heures. Ce picrate est en feuillets longs étroits dentelés en scie fondant à 230°, d'après GADAMER.

13° *Picrate d'euphtalmine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 897) signale que l'acide picrique précipite la solution à 1 %, mais ne précipite pas la solution à 0,1 % et qu'elle n'a pas observé de précipité caractéristique avec les réactifs habituellement employés par elle (parmi lesquels est l'acide picrique).

VI. — CHLORURE DE PLATINE

Solution aqueuse de chlorure de platine à 5 % ne renfermant pas d'excès d'acide.

Mode d'emploi. — On ajoute peu à peu le réactif à la solution et on constate qu'avec la plupart des anesthésiques locaux il se fait un précipité cristallin jaune pâle, que l'acide chlorhydrique n'altère pas s'il n'est pas en grand excès. Suivant les conditions de cette précipitation, en particulier suivant qu'elle est effectuée aux dépens de solutions plus ou moins diluées, la forme des cristaux peut varier beaucoup : ce qui est très intéressant à considérer, car l'observation des cristaux au microscope peut donner des résultats tout à fait caractéristiques.

1° *Chloroplatinate de cocaïne I.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 789) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite la solution à 0,1 % qu'après quelque temps, au-dessus de cette dilution la précipitation est rapide.

Dans les solutions un peu concentrées et neutres de sels de cocaïne, l'addition d'une goutte de solution de chlorure de platine donne un précipité brun chamois, formé de très fines aiguilles gracieusement groupées et ressemblant à des barbes de plumes recourbées pouvant atteindre d'assez grandes dimensions. Dans les solutions plus étendues et



FIGURE 6

acidulées, il se dépose peu à peu des cristaux groupés en feuilles à nervures ou sous forme d'écailles ou de croix rectangulaires.

Nous représentons dans la figure 6 les cristaux de chloroplatinate de cocaïne 1. que nous avons obtenus.

Ces cristaux, doués d'une double réfraction assez forte et négative, ont un angle d'extinction de 13° .

La formation de chloroplatinate permet, d'après BEHRENS (1), de reconnaître avec sécurité 0,2 de cocaïne et même 0 gr. 1 après une attente de quelques heures. BEHRENS signale en outre que l'addition ultérieure à la solution de sel de cocaïne, assez diluée pour ne pas précipiter par le chlorure de platine, de bromure de sodium, trouble un peu et que celle d'iodure de potassium donne un précipité pulvérulent brun rouge, qui ne cristallise pas.

2° *Chloroplatinate de tropacocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 898) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution à 0,1 %, mais bien la solution à 1 %, et qu'il donne lentement dans les solutions à 0,1 % un dépôt de longues aiguilles plumeuses, dont les barbes sont disposées d'un côté seulement, ou des deux côtés, mais alors en sens inverse.

3° *Réaction avec l'orthoforme nouveau.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 827) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution d'orthoforme nouveau à 0,1 %, mais qu'il donne dans la solution à 1 %, obtenue par l'acide chlorhydrique, un précipité devenant noir.

4° *Chloroplatinate d'anesthésine ou benzocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 829) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution neutre ou acide à 0,1 %, mais qu'elle précipite en jaune la solution à 1 % obtenue par action de l'acide chlorhydrique. Elle ne donne pas de description de la forme de ce précipité.

5° *Chloroplatinate de nirvanine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 895) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution à 0,1 % et qu'il donne dans la solution à 1 % un précipité blanc grisâtre. D'après elle ce précipité

(1) BEHRENS : *Anleitung zur mikrochemischen Analyse der wichtigsten organischen Verbindungen* (fascicule III, p. 55).

serait très caractéristique, sous la forme de fines aiguilles rayonnant autour d'un point central, et se ramifiant toutes à peu près à la même distance du centre : ce qui donne des zones claires et foncées concentriques, dont l'ensemble adopte la forme d'une fleur de centaurée.

6° *Chloroplatinate de paraforme*. — L'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution à 1 %.

7° *Chloroplatinate de stovaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 852) l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution à 0,1 %, mais seulement la solution à 1 %, et cet auteur ne donne pas de description de ce précipité.

8° *Chloroplatinate d'alypine*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 870) signale que l'acide chloroplatinique donne, dans la solution à 0,1 % neutre ou acide, un précipité, mais pas de suite, et un précipité immédiat blanc jaunâtre dans la solution à 1 %.

Elle indique comme caractéristique que ce précipité se forme à la surface, sous la forme d'un réseau fin surnageant la solution, et où le microscope décèle des cristaux. D'après elle, on peut utiliser cette propriété pour rechercher la cocaïne dans l'alypine ou inversement : en effet, en faisant varier le point, on voit au microscope, dans le cas d'un mélange de ces deux substances, le chloroplatinate d'alypine à la surface et celui de cocaïne (feuilles de fougère) en profondeur.

9° *Chloroplatinate de novocaïne ou allocaïne*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 850) signale que l'acide chloroplatinique précipite la solution à 1 %, mais pas la solution à 0,1 % et que le précipité est fin granuleux, se transformant après quelques heures de repos en cristaux ressemblant à des feuilles d'acanthé.

Personnellement nous nous sommes servi d'une solution à 5 % et avons obtenu les cristaux représentés fig. 7.

10° *Chloroplatinate d'holocaïne*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 871) indique que l'acide chloroplatinique ne donne qu'un trouble léger dans la solution à 0,1 % et un précipité dans la solution à 1 %.



FIGURE 7

11° *Chloroplatinate d'acoïne*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 894) signale que l'acide chloroplatinique précipite la solution à 0,1 % neutre ou acide et la solution à 1 %.

12° *Chloroplatinate d'eucaïne B.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 896) signale que l'acide chloroplatinique ne précipite pas la solution à 0,1 %, mais qu'il donne, avec la solution à 1 %, un précipité très caractéristique formé de cristaux en rosaces.

13° *Chloroplatinate d'euphtalmine*. — G. WALRAND (loc. cit., p. 897) signale que l'acide chloroplatinique ne donne pas de précipité dans la solution à 0,1 %, mais qu'il en donne un dans la solution à 1 %.

VII. — CHLORURE D'OR

Ce réactif qui donne, avec beaucoup d'alcaloïdes, des précipités floconneux de chloroaurate, qui prennent peu à peu des formes cristallines caractéristiques, notamment avec la cocaïne, est considéré à juste titre par DRAGENDORF, par GADAMER, par BEHRENS, par SONNIE-MORET, par G. WALRAND et par nous-même, comme ayant une grande valeur pour l'identification de celle-ci. Son emploi a été étendu par G. WALRAND à la caractérisation de la plupart des autres anesthésiques locaux.

BEHRENS, qui décrit la technique pour obtenir les cristaux de chloroaurate de cocaïne, ajoute aussi des indications pour l'obtention du bromoaurate qui, suivant ses observations, que nous avons confirmées, serait encore plus caractéristique. Ce bromoaurate s'obtient en additionnant le mélange de solution de chlorure d'or et d'une solution de chlorhydrate de cocaïne assez diluée pour qu'elle ne précipite pas par ce réactif, d'une solution à 10 % de bromure de sodium, et en laissant refroidir lentement après un chauffage léger.

Il y a donc lieu de décrire les chloroaurates et les bromoaurates.

Chloroaurate de cocaïne l. — D'après BEHRENS (1) (p. 56), pour l'obtenir sous la forme cristalline, si l'on dispose d'une quantité suffisante de matière, on placera dans un tube à essai 1 centigr. de chlorhydrate de cocaïne que l'on dissoudra dans 1 cmc. d'eau distillée, on ajoutera

(1) BEHRENS : *Anleitung zur mikrochemischen Analyse der wichtigsten organischen Verbindungen* (fascicule III).

1/2 cmc. de solution de chlorure d'or à 10 %. A froid, il se fait un précipité opalescent jaunâtre. On porte le contenu du tube à l'ébullition et on laisse refroidir lentement : petit à petit la cristallisation s'amorce et va en augmentant. Les cristaux peuvent être conservés plusieurs jours au fond du tube. On les examine au microscope.



FIGURE 8

Ils se présentent sous la forme de petits prismes jaune citron, souvent groupés en dendrites, qui ressemblent à des branches de conifères ou plus exactement à des feuilles de fougère, ou encore mieux à des feuilles de scolopendre (v. dessin personnel figure 8). Les cristaux que nous reproduisons ont été obtenus en suivant cette technique.

D'après BEHRENS ces cristaux ont des dimensions de 150 à 300 γ , avec un angle de 50° . En même temps qu'eux on observe aussi des cristaux plus petits en forme d'H, positifs, avec un angle d'extinction de 9° .

Des solutions très étendues (à 1/1.000, par ex.) il se précipite au bout de quelque temps des aiguilles croisées en forme de fourche ou de X de mêmes propriétés optiques et de 20 à 50 γ. Si l'on ne dispose que d'une faible quantité de matière, l'on suivra la technique de SONNIE-MORET, qui donne de bons résultats avec quelques gouttes de solution ne renfermant pas plus de 0 milligr. 1 de cocaïne.

Dans ce cas, l'addition de la solution de chlorure d'or, qui doit être à 5 %, ne détermine qu'un léger précipité ou même un louche. La réaction est effectuée sur un verre de montre ou sur une lame porte-objet.

On redissout le précipité, en chauffant légèrement sur une lampe à alcool et en abandonnant au refroidissement lent pendant 4 à 5 heures, puis on examine au microscope, en ayant soin que le liquide, qui baigne les cristaux, ne disparaisse pas tout entier par évaporation, car à sec les cristaux se déforment, perdent de leur netteté et deviennent parfois méconnaissables.

1 bis *Bromoaurate de cocaïne l.* — BEHRENS (loc. cit., p. 56) signale que l'addition d'une petite quantité de bromure de sodium au réactif chloroaurique donne une réaction encore plus sensible et qu'on peut obtenir des cristaux de bromoaurate encore plus caractéristiques que ceux de chloroaurate.

D'après lui, dans une goutte de solution renfermant 0 gr. 08 de cocaïne, et qui reste limpide après addition d'une goutte de solution de chlorure d'or, il se fait par addition d'une goutte de solution de bromure de sodium à 10 % un fort trouble qui, après un léger chauffage, donne naissance à des cristaux jaune foncé très nets : la limite de sensibilité est de 0 gr. 04 de cocaïne dans une goutte d'eau.

Ces cristaux, de coloration beaucoup plus foncée que

ceux de chloroaurate, sont également des prismes acidulés groupés en dendrites (figure 9).

Ceux que nous reproduisons ont été obtenus en ajoutant à 0 cmc. 1 de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, 1 cmc. d'eau distillée, puis un mélange de 0 cmc. 5 de so-



Chlorobromoaurate de cocaïne
FIGURE 9

lution de chlorure d'or à 1 % et de 0 cmc. 5 de solution de NaBr à 10 %.

NOTA. — Si au lieu d'ajouter du bromure de sodium à la solution de chlorhydrate de cocaïne additionnée de chlorure d'or, on ajoutait une solution d'iode de sodium, on obtiendrait un précipité pulvérulent brun, dont BEHRENS dit que l'on ne peut l'utiliser pour la recherche microchimique de l'alcaloïde.

2° *Chloroaurate de tropacocaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) le chlorure d'or précipite la solution à 1 % et même celle à 0,1 %.

3° *Chloroaurate d'orthoforme nouveau*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 827) le chlorure d'or précipite en bleu verdâtre foncé la solution à 0,1 % et en vert très foncé la solution à 1 %, obtenue par l'acide chlorhydrique.

4° *Chloroaurate d'anesthésine ou benzocaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 829) le chlorure d'or donne un précipité orange dans la solution à 0,1 % neutre ou acide et dans la solution à 1 % obtenue par action de l'acide chlorhydrique.

5° *Chloroaurate de nirvanine*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 895) le chlorure d'or donne un précipité jaune, dans la solution à 0,1 % neutre ou acide et dans la solution à 1 %.

6° *Chloroaurate de paraforme*. — Le chlorure d'or ne donne pas de précipité avec une solution à 1 %.

7° *Chloroaurate de stovaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 852) le chlorure d'or donne un précipité dans la solution à 0,1 % et dans celle à 1 %, si on le fait agir en solution assez diluée, 0,50 % par exemple, il donne des cristaux caractéristiques.

Personnellement nous avons opéré avec une solution à 1 % et avons obtenu les cristaux représentés figure 10.

8° *Chloroaurate d'alypine*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 870) le chlorure d'or donne un précipité dans la solution à 0,1 % et dans celle à 1 %.

9° *Chloroaurate de novocaïne ou allocaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 850) le chlorure d'or donne un précipité dans la solution neutre à 0,1 % mais pas dans la solution à 0,1 % acidifiée, il précipite la solution à 1 %.

10° *Chloroaurate d'holocaïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 870) le chlorure d'or donne un précipité dans la solution à 0,1 % et dans celle à 1 %.

11° *Chloroaurate d'acoïne*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 894) le chlorure d'or donne un précipité dans la



FIGURE 10

solution à 0,1 % en milieu neutre ou acide et dans la solution à 1 %.

12° *Chloroaurate d'eucaine B*. — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 896) le chlorure d'or donne un précipité dans la solution à 0,1 % et dans la solution à 1 %.

13° *Chloroaurate d'euphtalmine*. — D'après G. WALRAND le chlorure d'or donne un précipité dans la solution à 0,1 % et dans la solution à 1 %.

VIII. — CHLORURE DE PALLADIUM

Le chlorure de palladium employé en solution à 5 % donne avec les solutions aqueuses la plupart des anesthésiques locaux à 1 % des précipités jaune, jaune brun ou brun, d'après G. WALRAND (loc. cit., p. 894, etc.) et avec l'acoïne un précipité blanc rosé amorphe. Sauf avec celui-ci (acoïne) et avec la stovaine qui fournit des cristaux assez volumineux en rosaces de fers de lances brunes, le chlorure de palladium ne fournit donc pas, employé sur les solutions d'alcaloïdes sans addition préalable d'eau de chlore, de réactions bien caractéristiques.

Par contre, la réaction de GREITHER, qui s'effectue en faisant réagir le chlorure de palladium sur le produit d'action de l'eau de chlore sur une solution de cocaïne et qui donne un précipité rouge est considérée par plusieurs auteurs comme ayant une grande valeur.

Il est donc bien important de distinguer les réactions données par le chlorure de palladium dans les solutions des anesthésiques locaux traitées ou non au préalable par l'eau de chlore.

1° Action du chlorure de palladium sur le produit d'action de l'eau de chlore sur les solutions de cocaïne I. — C'est la réaction de GREITHER qui s'effectue de la façon suivante :

On ajoute à 2 à 3 gouttes de la solution de cocaïne 2 à 3 cmc. d'eau chlorée, puis 2 gouttes d'une solution à 5 % de chlorure de palladium. Il se produit un beau précipité rouge, que l'eau décompose lentement, et qui est soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans une solution d'hyposulfite de soude.

SONNIE-MORET (loc. cit.) prétend n'avoir rien obtenu en se conformant strictement aux indications ci-dessus, ou tout au plus un louche du mélange, tandis que G. WAL-

RAND dit avoir constaté que la réaction se produit parfaitement, en opérant sur une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %.



FIGURE 11

SONNIE-MORET dit avoir obtenu des résultats satisfaisants en utilisant les proportions suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 1/20	3 gouttes
Eau de chlore récente	3 gouttes
Chlorure de palladium à 1/20	2 gouttes

Les solutions cocaïniques et chlorées étant bien mélangées, on ajoute le chlorure de palladium qui détermine un précipité immédiat de couleur rouge minium et paraissant amorphe.

Personnellement nous avons obtenu cette réaction en nous conformant aux proportions ci-dessus (figure 11).

SONNIE-MORET conseille de porter la proportion d'eau chlorée à 30 gouttes ou 40 gouttes, de sorte que l'on n'obtienne pas un précipité immédiat, mais que, si l'on attend un quart d'heure à 20 minutes, il se forme au sein du liquide des agglomérats cristallins caractéristiques, car ils apparaissent à l'œil nu ou à la loupe sous forme de *peignes*. En outre, il signale qu'il a encore obtenu des cristaux en répétant l'expérience avec 1 milligr. de chlorhydrate de cocaïne, mais que pour se trouver dans de bonnes conditions opératoires, il faut disposer d'au moins 5 à 6 milligr. d'alcaloïde, qui ne devra pas se trouver en solution trop étendue : ce qui est la raison pour laquelle, d'après les données de GREITHER, on n'obtient rien en général.

Quant à la solubilité du précipité dans l'hyposulfite de soude, SONNIE-MORET prévient qu'elle est très faible à la température ordinaire, surtout si le précipité a cristallisé et que pour la constater il est préférable de la favoriser par un chauffage léger. Enfin SONNIE-MORET signale que la réaction de GREITHER n'est pas donnée par un certain nombre des alcaloïdes naturels, les plus utilisés, qu'il a essayés.

2° *Réaction donnée sur le produit d'action de l'eau de chlore sur les solutions de tropacocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 791), parmi les succédanés de la cocaïne, la tropacocaïne est seule à donner un précipité rouge analogue à celui de la cocaïne dans les mêmes conditions opératoires. Cet auteur considère que les cristaux obtenus sont caractéristiques et signale cette réaction comme une des réactions microchimiques de la tropacocaïne. Comme on le voit, elle ne permet pas de distinguer la cocaïne de la tropacocaïne.

3° *Réaction donnée sur l'orthoforme.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 829) ne signale rien au sujet de l'action du chlorure de palladium sur l'orthoforme.

4° *Réaction donnée sur l'anesthésine ou benzocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 829) signale simplement que le chlorure de palladium donne dans les solutions d'anesthésine un précipité jaune amorphe.

Dans le cas des solutions d'anesthésine, il ne peut s'agir de faire réagir le chlorure de palladium sur le produit d'action de l'eau de chlore, puisque celle-ci donne elle-même un précipité jaune, devenant orangé par addition d'un excès de chlore.

5° *Réaction donnée sur le paraforme.* — L'eau de chlore donne un précipité blanc qui devient jaune amorphe par addition de chlorure de palladium.

6° *Réaction donnée sur la stovaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 852) signale qu'avec le chlorure de palladium les cristaux sont différents de ceux obtenus dans les solutions d'autres succédanés. Ce sont des *rosaces de fers de lance*. Ces cristaux, assez volumineux le plus souvent, sont visibles à l'œil nu sous la forme de petits points bruns.

Personnellement nous n'avons pas obtenu cette réaction même avec une solution à 5 %.

7° *Réaction donnée sur la novocaïne ou allocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 850) ne signale rien au sujet de l'action du chlorure de palladium sur cet anesthésique.

Nous n'avons pas obtenu de précipité avec une solution à 1 %.

8° *Réaction donnée sur l'acoïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 894) signale que le chlorure de palladium donne avec l'acoïne, en solution à 1 %, un précipité blanc rosé amorphe, absolument différent des précipités jaune, jaune-brun, ou brun obtenus dans les solutions de cocaïne et de ses autres succédanés.

IX. — ACÉTATE DE ZINC, CHLORURE DE ZINC

L'acétate n'est signalé comme donnant une réaction caractéristique que par G. WALRAND (loc. cit., p. 829), qui indique qu'il donne un précipité fin, granuleux, devenant rapidement cristallin, soluble à chaud et reparaissant à froid avec l'*anesthésine*. D'après cet observateur, cette réaction serait propre à l'anesthésine, car d'autres succédanés de la cocaïne ne donnent avec l'acétate de zinc qu'un trouble laiteux qui s'accroît à chaud.

Personnellement nous avons constaté qu'une solution aqueuse à 5 % d'acétate de zinc ne précipite pas une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %.

Le *chlorure de zinc* donne un précipité cristallin avec la novocaïne d'après le supplément du Codex français.

X. — ACIDE CHROMIQUE, CHROMATES ET BICHROMATES

Les solutions aqueuses soit d'acide chromique à 5 %, soit de bichromate de potasse ou de soude, soit de chromate neutre de potasse, donnent, avec la plupart des anesthésiques locaux, des précipités qui se redissolvent fréquemment et disparaissent, mais que certains artifices, comme l'addition d'acide chlorhydrique concentré, permettent d'obtenir cristallisés avec des formes et des couleurs caractéristiques. La plus connue de ces réactions est celle dite de MEZGER (v. Merk's Reagenzien, p. 243) qui consiste dans la formation d'un précipité orangé donné par une solution de bichromate de potasse à 1/100 ou une solution d'acide chromique à 5 % dans une solution de chlorhydrate de cocaïne au 1/100 additionné de 1/5 de son volume d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1.124$).

1° *Réaction obtenue avec la cocaïne l.* — Nous avons indiqué la réaction de MEZGER comme type des réactions

données par l'acide chromique en présence d'un fort excès d'acide chlorhydrique.

G. WALRAND (loc. cit., p. 790) dit qu'une solution d'acide chromique ou de bichromate dont la concentration répond à 7 % d'acide chromique, ajoutée goutte à goutte à une solution aqueuse à 1 % de chlorhydrate de cocaïne dans l'eau, produit un précipité qui se redissout immédiatement. Si on ajoute 1 cmc. d'acide chlorhydrique, il se forme un précipité de couleur orange et cet observateur signale avoir obtenu ce précipité en opérant ainsi.

SILBER et ENGER (*Americ. Journ. Pharm.*, 1909, p. 195) donnent la technique suivante : 2 gouttes de solution d'acide chromique à 5 % + $\frac{1}{2}$ cmc. de solution de cocaïne à 1 % donnent un précipité qui, dissous dans l'acide chlorhydrique concentré ajouté goutte à goutte, laisse déposer au bout d'un certain temps des aiguilles fines groupées ou séparées.

Il nous semble qu'il n'y a pas d'avantage à modifier la technique de MEZGER qui est classique.

2° *Réaction obtenue avec la tropacocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) le bichromate potassique ne précipite pas la solution à 0,1 %, il précipite les solutions plus concentrées (1 %), mais il n'est rien signalé de caractéristique.

3° *Réaction obtenue avec l'orthoforme nouveau.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 827) le bichromate ne donne pas de précipité dans la solution à 0,1 % en milieu neutre ou acide mais une coloration brun vert foncé, tandis qu'il donne un précipité dans la solution à 1 % obtenue par l'acide chlorhydrique.

On voit que l'orthoforme a des propriétés réductrices plus marquées que celles de la cocaïne.

4° *Réaction donnée par l'anesthésine.* — D'après G. WAL-

RAND (loc. cit., p. 829) le bichromate ne précipite pas la solution neutre ou acide à 0,1 % et ne donne qu'un trouble faible dans la solution à 1 %.

Le chromate de potasse dans les solutions à 1 % ne donne aucun précipité en milieu neutre, mais un précipité orangé, si sa solution est acidulée d'acide chlorhydrique; ce précipité est soluble et par une nouvelle addition d'acide la solution devient brune.

5° *Absence de réaction avec la nirvanine.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 895) le bichromate ne donne aucun précipité avec la solution à 0,1 % en milieu neutre ou acide ou avec la solution à 1 %.

6° *Réaction donnée par le paraforme.* — Personnellement nous avons constaté que l'acide chromique ne donne pas de précipité avec la solution de paraforme à 1/1000, mais donne avec la solution à 1 % un précipité jaune amorphe passant au jaune foncé, le chromate de potasse un précipité très léger avec la solution à 1/1000, et un précipité jaune amorphe virant au brun, soluble dans un excès d'acide chlorhydrique avec la solution à 1 %, le bichromate de potasse aucun précipité dans la solution à 1/1000 et un précipité jaune très léger dans la solution à 1 %.

7° *Absence de réaction avec la stovaïne.* — Le bichromate de potasse, d'après G. WALRAND (loc. cit., p. 892), ne donne pas de précipité même dans la solution à 1 %.

Nous avons personnellement contrôlé cette indication.

8° *Réaction donnée par l'alypine.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 870) le bichromate ne donne pas de précipité dans les solutions à 0,1 % et donne une cristallisation rapide sans trouble dans les solutions à 1 %.

9° *Réaction donnée par la novocaïne ou allocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 850) le bichromate ne

donne pas de précipité dans la solution à 0,1 et à 1 %. Nous avons personnellement contrôlé cette indication.

10° *Réaction donnée par l'holocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 871) le bichromate donne seulement un trouble léger dans les solutions à 0,1 % et un précipité dans les solutions à 1 %.

11° *Réaction donnée par l'acoïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 894) le bichromate de potasse donne un précipité aussi bien dans la solution à 0,1 % en milieu neutre ou acide que dans la solution à 1 %. Le chromate donne un précipité jaune dans la solution à 1 %.

12° *Réaction donnée par l'eucaïne B.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 896) le bichromate de potasse ne précipite ni la solution à 0,1 % ni la solution à 1 %.

13° *Réaction donnée par l'euphtalmine.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 897) le bichromate ne donne pas de précipité dans la solution à 1 %.

XI. — PERMANGANATE

Le permanganate ajouté aux solutions aqueuses des anesthésiques locaux fournit des réactions, qui peuvent compter parmi les plus intéressantes et les plus caractéristiques pour certains d'entre eux ; donnant avec les uns des précipités cristallisant avec des formes servant à les reconnaître (cocaïne, tropacocaïne), avec les autres seulement des flocons d'oxyde de manganèse produits par leur action réductrice.

1° *Réaction donnée avec la cocaïne.* — Le Codex de 1908 s'exprime ainsi : à plus de 1 % la solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne forme un précipité violet, caractéristique, quand on l'additionne d'un excès de soluté de permanganate de potassium.

Cette réaction est connue sous le nom de réaction de GIESEL, qui la décrit de la façon suivante : Lorsqu'on ajoute à 0 gr. 01 de chlorhydrate de cocaïne, dissous dans 2 gouttes d'eau, une quantité suffisante d'une solution de permanganate de potasse à 1/300, il se produit un sel d'alcaloïde, violet, insoluble, qui prend parfois l'aspect cristallin.

SONNIE-MORET (loc. cit.) dit que ce précipité, examiné au moment de sa formation, ne présente rien de bien particulier, vu la couleur du réactif lui-même, mais qu'au bout d'un certain temps (un quart d'heure à une demi-heure) le mélange commence à se décolorer et des agglomérations brunâtres à flotter dans le liquide. C'est alors le moment d'examiner celles-ci au microscope. Elles apparaissent tantôt floconneuses dans toute leur masse, tantôt les flocons sont parsemés de groupements cristallins roses, constitués par des lamelles parallépipédiques rappelant un peu les cristallisations de cholestérine. Mais SONNIE-MORET signalé que la formation des cristaux n'a pas toujours lieu et qu'alors le précipité simplement floconneux n'a plus grande signification, que pour se mettre dans les meilleures conditions pour obtenir les cristaux il faut forcer un peu la dose de permanganate indiquée par GIESEL et ajouter 5 à 6 gouttes de la solution de ce réactif pour la quantité de cocaïne mentionnée, enfin que la réaction peut être obtenue avec des quantités plus faibles d'alcaloïde, par exemple avec 1 milligr. de cocaïne.

Cette réaction répétée par SONNIE-MORET sur un certain nombre d'alcaloïdes : morphine, codéine, narcotine, narcéine, atropine, aconitine, vératrine, strychnine, brucine, cinchonine, pilocarpine, ne lui a donné dans aucun cas des cristaux, mais seulement des agglomérations floconneuses.

DRAGENDORFF (*Gericht. chem. Ermittlung von Giften*, 4^e édition, 1895) se borne à signaler que le permanganate

de potasse employé à 1 % est un moyen sensible de précipitation et de diagnostic de la cocaïne, que le précipité est violet rouge et assez stable et que ceux donnés par la narcéine, la papavérine, la narcotine sont de couleur fleur de pêche, beaucoup moins stables avec la papavérine et la narcotine.

HANKIN (*Pharm. Journ.*, 1911, p. 94, *The Analyst.*, 1910, p. 36, d'après *Annales des falsifications*, 1911, p. 295) a donné la technique suivante : dessécher sur une lame porte-objet une goutte de solution concentrée de permanganate de potasse, déposer sur la goutte formée 1 goutte de solution de cocaïne dans une solution saturée d'alun : on examine au bout de quelques minutes les cristaux formés, qui se présentent sous la forme de fines lamelles. HANKIN signale que ces cristaux, différents de ceux donnés par la tropacocaïne, la scopolamine et l'alypine et que la stovaïne, l'eucaïne B., la novocaïne, l'holocaïne et la nirvanine, ne donnent pas de cristaux. G. WALRAND (loc. cit., p. 791), qui a essayé le procédé d'HANKIN, dit avoir obtenu par lui de beaux cristaux de permanganate de cocaïne, mais non différents de ceux obtenus sans dessiccation préalable du permanganate et que les cristaux fournis dans la solution aqueuse se sont montrés les mêmes que dans les solutions alunées. Cet auteur a, comme les précédents, constaté que les cristaux de permanganate de cocaïne ne se forment bien que dans certaines conditions ; si on ajoute trop de permanganate on observe un précipité cristallin, ténu, de forme indéterminée, qui brunit rapidement à cause de l'oxydation par l'excès de réactif. G. WALRAND indique que pour obtenir les cristaux, il faut ajouter peu à peu le permanganate jusqu'à obtenir un faible trouble puis laisser en repos pour que les cristaux se forment lentement et qu'il y a avantage dans cette réaction à mélanger immédiatement au moment de l'addition de permanganate.

Elle signale que les réactions microchimiques des succédanés de la cocaïne avec le permanganate sont en général peu pratiques parce que les cristaux sont mélangés au précipité amorphe de peroxyde de manganèse, qui se forme à cause des propriétés, plus réductrices des succédanés de la cocaïne : seule de ces succédanés l'alypine donne, d'après cet observateur, avec le permanganate des cristaux caractéristiques qui brunissent plus rapidement que ceux de cocaïne.

Pour nous-même, qui avons répété un grand nombre de fois cette réaction et qui donnons une figure représentant les cristaux que nous avons obtenus, nous préconiserons la technique suivante, qui nous semble donner les meilleurs résultats.

Le réactif est une solution aqueuse de permanganate de potasse à 1 %. On place dans un verre de montre une goutte de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % et on ajoute 2 gouttes de réactif. On observe que le mélange se trouble. En frappant alors le fond du verre de montre sur une table pour secouer le mélange, on favorise la cristallisation. On prélève alors un peu de liquide à l'aide d'un compte-gouttes et on le porte sur une lamelle et on l'observe avec un objectif n° 6. On voit alors des cristaux violets en lames rectangulaires, dont quelques-uns ont un angle écorné. Avec un chlorhydrate de cocaïne pur ces cristaux sont stables pendant 5 à 6 heures : au bout de ce temps ils perdent leur éclat et leur nuance vire au brun par suite de la réduction (figure 12).

2° Permanganate de tropacocaïne. — Celui-ci se forme dans les mêmes conditions que celui de cocaïne I. G. WALRAND (loc. cit., p. 898) qui l'a décrit pour la première fois dit avoir trouvé l'action du permanganate très utile pour identifier au microscope avec rapidité la tropacocaïne, dont les cristaux de permanganate se forment à une dilution à .

laquelle on n'obtient plus de cristaux de permanganate de cocaïne. Les cristaux donnés par la tropacocaïne lui ont donné toute une gradation de teintes violettes.

3° *Réaction donnée avec l'orthoforme nouveau.* — Avec la solution à 0,1 % G. WALRAND signale (loc. cit., p. 827)

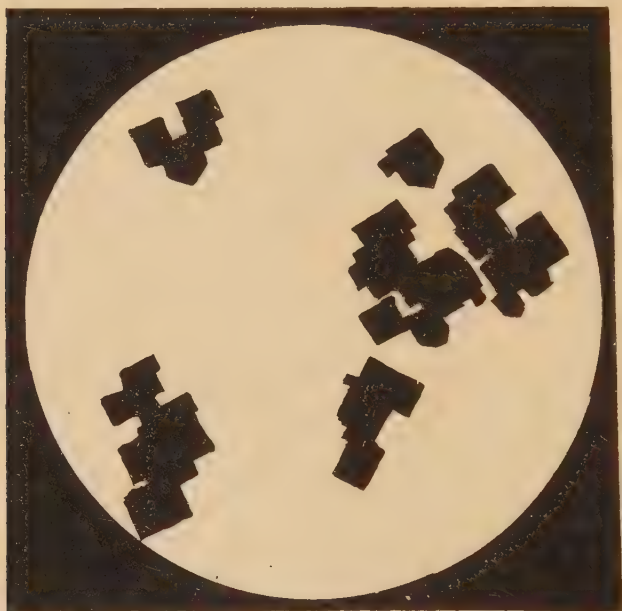


FIGURE 12

n'avoir pas obtenu de précipité mais une forte réduction et avec la solution à 1 % obtenu par addition d'HCl un précipité puis une réduction rapide.

4° *Réaction donnée avec l'anesthésine ou benzocaïne.* — Avec la solution à 0,1 % G. WALRAND signale (loc. cit., p. 829) n'avoir pas obtenu de précipité mais une décoloration instantanée, et avec la solution à 1 % obtenu par addition d'HCl un faible précipité amorphe.

5° *Réaction donnée avec la nirvanine.* — Avec la solution à 0,1 % G. WALRAND signale (loc. cit., p. 895) avoir obtenu un précipité brun en milieu neutre, une décoloration immédiate et pas de précipité en milieu acidulé, et dans la solution à 1 % un précipité brun en milieu neutre.

6° *Réaction donnée avec le paraforme.* — Personnellement nous avons constaté que les solutions aqueuses de paraforme réduisent le permanganate en le décolorant et en donnant lieu à un précipité grisâtre, qui examiné au microscope se présente sous la forme de flocons bruns d'oxyde de manganèse.

7° *Réaction donnée avec la stovaine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 852) signale, *comme nous l'avions constaté nous-même* à plusieurs reprises, que le permanganate donne une réduction immédiate avec formation d'un précipité brun d'oxyde de manganèse.

8° *Permanganate d'alypine.* — Les cristaux de permanganate d'alypine, d'après G. WALRAND (loc. cit., p. 869), apparaissent immédiatement (différence avec ceux du sel de cocaïne) dans les solutions à 1 % et même à 0,50 %. Ils ressemblent à ceux du permanganate de cocaïne, mais ils se réduisent rapidement et brunissent (différence avec ceux de cocaïne).

9° *Réaction donnée avec la novocaïne ou allocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 849) signale que dans les solutions à 0,1 ou à 1 % le permanganate ne donne pas de précipité, mais qu'il est rapidement réduit avec formation de cristaux de bioxyde de manganèse.

10° *Réaction donnée avec l'holocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 870) signale que dans les solutions à 0,1 % le permanganate est rapidement décoloré, mais qu'il donne un précipité dans les solutions à 1 %.

11° *Permanganate d'acoïne.* — D'après G. WALRAND (loc.

cit., p. 894) il se forme un précipité par le permanganate aussi bien dans des solutions à 0,1 % en milieu neutre ou acide que dans des solutions à 1 %.

12° *Permanganate d'eucaïne B.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 896) le permanganate ne précipite pas dans les solutions à 0,1 %, mais il précipite dans les solutions à 1 %. La réduction du permanganate est faible.

13° *Réaction donnée par l'euphtalmine.* — La réduction du permanganate est rapide et il se fait un précipité brun dans les solutions à 1 %, d'après G. WALRAND (loc. cit., p. 897).

XII. — PERCHLORATE DE SODIUM

DENIGÈS, ayant observé que le perchlorate de cocaïne est fort peu soluble et cristallise facilement en aiguilles ou en lamelles quadratiques, incolores, isomorphes du permanganate, a minutieusement décrit les techniques pour l'obtenir et indiqué ses caractères (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1912, p. 509, et *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, t. 2, p. 385, 1912). Le même chimiste a décrit également les perchlorates d'autres alcaloïdes, parmi lesquels figurent comme anesthésiques locaux étudiés par lui de ce point de vue : la tropacocaïne (*Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1917, p. 1) et la novocaïne (*ibid.*, 1924, p. 119).

Perchlorate de cocaïne. — DENIGÈS a décrit d'abord la réaction, qui lui donne naissance, puis les caractères des cristaux, enfin la manière de pratiquer la réaction en microchimie.

A. *Réaction.* — L'addition volume à volume d'une solution à 5 % de perchlorate de soude à une solution de chlorhydrate de cocaïne donne, suivant le titre :

Avec une solution à 2 % un précipité immédiat et complet se prenant en masse.

Avec une solution à 1 % un précipité presque immédiat.

Avec une solution à 0,5 % un précipité apparaissant au bout de 2 à 3 minutes et n'étant complet qu'après 5 à 6 minutes, à moins qu'on ait agité avec une baguette de verre.

Avec une solution à 0,1 % un trouble encore très apparent, surtout si l'on prolonge l'agitation.

De sorte que pour reconnaître très rapidement la cocaïne libre ou salifiée DENIGÈS conseille de mettre dans un tube à essai ou un petit verre à expérience 2 à 3 centigr. de produit, d'ajouter 1 cmc. d'eau et 1 seule goutte d'acide chlorhydrique, si l'on a affaire à l'alcaloïde libre ou à un de ses sels insolubles ou peu solubles dans l'eau, d'attendre que la dissolution soit complète, d'ajouter 1 cmc. de solution à 5 % de perchlorate de sodium, de mélanger, d'agiter, d'observer la formation du précipité décrit et d'examiner au microscope les cristaux formés. Ceux-ci se présentent sous la forme d'un lacs d'aiguilles longues et très fines, la plupart incurvées ou fléchies par la pression des aiguilles voisines. Avec les solutions à 0,5 % lorsqu'on laisse lentement s'accomplir la précipitation, les aiguilles nettement quadratiques sont beaucoup plus larges et se transforment même en lamelles.

B. Technique microchimique. — DENIGÈS conseille de porter avec une fine baguette de verre sur une lame porte-objet 1 goutte de la solution cocaïnique, en ayant soin que cette goutte soit plutôt bombée qu'aplatie et ne s'étale pas au-delà de 3 millim. de diamètre, tout en s'approchant de cette dimension. Cela fait, on plonge en outre de la goutte et jusqu'au contact de la lame un agitateur, effilé en pointe cylindrique arrondie à l'extrémité, trempée dans la solution de perchlorate à 5 %, puis on promène la pointe, toujours appuyée sur la lame, suivant une circonférence concentrique à celle qui délimite la goutte, sans étendre celle-ci, de façon à faire de 10 à 15 tours, et sans couvrir d'une

lamelle, on examine au microscope à un grossissement faible après une attente de 30 secondes. Avec les solutions à 2 ou à 1 % on observe de nombreux amas cristallins formés d'une série de fines aiguilles en éventail étoilé, constituées elles-mêmes le plus souvent par des rameaux aiguillés, réunis les uns aux autres suivant un angle très



FIGURE 13

aigu. Parfois ces amas sont assez serrés pour simuler des oursins. Ils paraissent au microscope comme légèrement brunâtres.

Personnellement, en suivant la technique indiquée plus haut, nous avons obtenu les cristaux (figure 13).

Avec les solutions à 0,5 % on n'obtient plus que peu de groupements et encore fort grêles, mais il se forme fréquemment et après un certain temps de contact des ai-

guilles isolées assez larges pour affecter parfois l'aspect de lames quadratiques, surtout, si couvrant d'une lamelle on pratique l'examen à un plus fort grossissement.

Exceptionnellement, et même à des concentrations pouvant atteindre 1 à 2 %, tous les cristaux formés sont lamellaires.

On peut avoir des résultats très nets avec les solutions dont le titre ne dépasse pas 0,2 %, à condition de procéder par évaporation préalable plus ou moins complète sur la lame de verre, même de la solution cocaïnique, avant l'addition du réactif perchloraté. Des indications minutieuses sont données par DENIGÈS pour l'exécution de cette évaporation dans les différents cas.

Perchlorate de tropacocaïne. — DENIGÈS (*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1917) signale son obtention sous la forme cristalline dans une étude sur les caractères des perchlorates de multiples alcaloïdes, dont il donne les caractères différentiels.

Perchlorate de novocaïne. — DENIGÈS (*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, p. 119) indique la formation des cristaux de ce sel et leurs caractères, qu'il fait ressortir par une reproduction photographique, comme pouvant servir à leur identification. En opérant avec une solution aqueuse d'un sel de l'alcaloïde à 5 % environ et en suivant les indications déjà mentionnées pour l'addition de la dissolution aqueuse de perchlorate de soude à 5 %, on obtient, dit-il, immédiatement un trouble blanc laiteux, qui sur une lame de verre refroidie au-dessous de 20° laisse apparaître, après friction légère à l'aide d'un agitateur promené circulairement sur la goutte de liquide des traînées blanches, qui sont des centres de cristallisation sur lesquels les sphéroïdes obtenus tout d'abord se résolvent en cristaux de perchlorate de novocaïne.

Personnellement nous avons, en suivant la technique ci dessus, obtenu les cristaux représentés figure 14.



FIGURE 14

XIII. — FERROCYANURE DE POTASSIUM

Une solution de ferrocyanure de potassium ajoutée à une solution d'un sel de cocaïne légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique dilué; est un bon réactif de la cocaïne, d'après BEHRENS, car elle donne un précipité de cristaux de forme particulière. G. WALRAND, indique avoir employé ce réactif avec plusieurs anesthésiques locaux (loc. cit.).

1° *Ferrocyanure de cocaïne I.* — BEHRENS (loc. cit., p. 57) a signalé que le précipité de ce sel cristallise en cristaux groupés en forme de grandes rosettes frisées, pouvant avoir jusqu'à 2 millim. de long et ressemblant à des ro-

settes d'oxalate de zinc ammoniacal. Personnellement nous avons opéré de la façon suivante : 1 goutte d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % placée sur une lame porte-objet est additionnée de 1 goutte de solution de ferrocyanure de potassium à 2,5 % puis en agitant avec un fil de platine de 1 goutte d'acide chlorhydrique normal. Nous avons observé la formation de lamelles hexagonales, dont les unes restent séparées et les autres se groupent ou s'empilent en forme de rosettes.

2° *Absence de réaction avec l'orthoforme nouveau.* — G. WALRAND signale (loc. cit., p. 827) que le ferrocyanure potassique ne donne aucun précipité avec la solution à 0,1 % neutre ou acidulée par HCl avec la solution à 1 % obtenue par l'acide chlorhydrique.

3° *Avec la stovaïne.* — Personnellement nous avons constaté la formation d'un précipité amorphe dans la solution à 1 %.

4° *Avec la novocaïne ou allocaïne.* — Personnellement nous avons constaté l'absence de précipitation.

5° *Avec le scuroforme.* — De même.

XIV. — PLATINOCYANURE DE POTASSIUM

GUAREXTIS signale qu'une solution de ce sel donne avec une solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne un précipité jaune amorphe qui, chauffé, se dissout en grande partie, pour se transformer par refroidissement en précipité huileux, qui cristallise ensuite.

XV. — NITROPRUSSIATE DE SOUDE

G. WALRAND (loc. cit., p. 790) signale que BAUMERT (*Ger. Ch.*, t. 2, p. 357) prétend qu'en ajoutant goutte à goutte une solution concentrée de nitroprussiate de soude à une solution de cocaïne, à au moins 0,3 %, il se forme un trouble

de petits cristaux rougeâtres, qui se dissolvent à chaud et se reprécipitent à nouveau par un refroidissement intense, mais G. WALRAND (loc. cit., p. 790) prétend n'avoir pas obtenu ce précipité même en opérant sur une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %. Cet observateur signale encore (p. 898) que le nitroprussiate sodique donne un précipité jaune grisâtre avec la tropacocaïne et qu'à la dilution de 1 % les autres succédanés de la cocaïne, sauf l'acoïne, ne donnent pas de précipité par ce réactif.

XVI. — MOLYBDATE SOIT DE SOUDE SOIT D'AMMONIAQUE

Une solution aqueuse de molybdate donne avec la plupart des anesthésiques un précipité : celui-ci peut être soluble dans un excès de réactif à chaud et l'addition de ferrocyanure peut modifier sa teinte.

1° *Réaction donnée avec la cocaïne l.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 790) dit avoir constaté que le molybdate sodique donne, dans la solution de cocaïne à 1 %, un précipité soluble dans un excès de réactif et que, contrairement à ce qu'annonce SIEMSZEN (*Journ. de Pharm. de Liège*, 1903, p. 247), l'addition de ferricyanure n'apporte pas de modification et ne donne naissance à aucun précipité.

2° *Réaction donnée avec la tropacocaïne.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 898) les solutions à 1 % de chlorhydrate de tropacocaïne donnent un précipité blanc par le molybdate d'ammoniaque.

3° *Réaction donnée avec l'orthoforme.* — D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 827) une solution concentrée chaude de molybdate sodique, ajoutée à une solution d'orthoforme, y fait apparaître une coloration rouge virant au brun, en y ajoutant du ferricyanure il se forme un précipité brun abondant, soluble dans la potasse en donnant une solution rouge foncé.

4° *Réaction donnée avec l'anesthésine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 830) signale que le molybdate ammoniacal donne un précipité, soluble à chaud, mais se précipitant de nouveau à froid : l'addition de ferricyanure potassique, puis de potasse, donne un précipité orangé.

5° *Réaction donnée avec la nirvanine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 895) signale la formation d'un précipité blanc par le molybdate ammoniacal, soluble dans un excès de réactif, l'addition de ferricyanure puis de potasse donne une solution rouge brun, devenant brune.

6° *Réaction donnée avec le paraforme.* — Personnellement nous avons constaté la formation d'un précipité blanc, soluble à chaud et réapparaissant à froid, que l'addition de ferricyanure puis de potasse fait passer à l'orangé.

7° *Réaction donnée avec la stovaine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 852) signale que le molybdate sodique donne un précipité blanc, l'addition de ferricyanure et de potasse fait apparaître un précipité jaune. Personnellement nous avons vérifié la formation d'un précipité blanc, mais nous n'avons pas constaté que l'addition de ferricyanure et de potasse en modifie la teinte.

8° *Réaction donnée avec l'alypine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 830) signale que le molybdate sodique donne aussi un précipité soluble à chaud, se déposant à nouveau par refroidissement, l'addition de ferricyanure et de potasse fait apparaître un nouveau précipité jaune orangé.

9° *Réaction donnée avec la novocaïne ou allocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 850) signale qu'avec le molybdate ammoniacal ou sodique on observe, dans les solutions à 1 %, la formation d'un précipité blanc soluble dans un excès de réactif. L'addition de ferricyanure potassique, puis de soude, fait apparaître un précipité orangé qui brunit.

10° *Réaction donnée avec l'holocaïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 871) signale que le précipité provoqué par le molybdate ammoniacque est soluble à chaud et se précipite de nouveau à froid, par addition de ferricyanure et de potasse et il se forme un précipité brun.

11° *Réaction donnée avec l'acoïne.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 894) signale que le molybdate ammoniacque donne aussi un précipité blanc, soluble à chaud, qui se précipite à nouveau par refroidissement ; l'addition de ferricyanure donne un précipité jaune que la potasse colore en brun sale.

12° *Réaction donnée avec l'eucaïne B.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 897) signale que le précipité occasionné par le molybdate ammoniacque se dissout dans un excès de réactif et que l'addition de ferricyanure et de potasse donne un précipité jaune ocre.

13° *Réaction donnée avec l'euphtalmine.* — G. WALRAND (loc. cit., p. 897) signale que dans la solution à laquelle on a ajouté du molybdate ammoniacque l'addition de quelques gouttes de ferricyanure puis de potasse donne une solution brunâtre.

XVII. — IODURE DE POTASSIUM

D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 894) l'iodure de potassium en solution précipite les solutions à 1 % d'*acoïne* et de *tropacocaïne*.

B) Halogènes en solution aqueuse

On utilise soit l'eau de chlore, soit l'eau de brome, soit l'eau iodée. Ce dernier réactif donne en général des précipités brun-rouge, qui n'ont rien de caractéristique et il semble moins intéressant que l'eau de brome.

L'eau de chlore donne des précipités seulement avec certains anesthésiques locaux : avec l'orthoforme, avec l'anesthésine, avec l'holocaïne, avec l'acoïne, avec l'eucaïne B., d'après G. WALRAND (loc. cit.). Elle ne donne pas de précipité avec la cocaïne, mais nous rappelons que l'addition de *chlorure de palladium* au produit d'action de l'eau de chlore sur la solution de cocaïne et sur la solution de tropacocaïne constitue la réaction de GREITHER, qui permet d'obtenir un beau précipité rouge, formé de cristaux agglomérés : nous l'avons décrite p. 48 et p. 49.

G. WALRAND (loc. cit.) signale n'avoir obtenu cette réaction qu'avec la cocaïne et la tropacocaïne parmi les anesthésiques étudiés par elle. Elle signale en outre que l'eau de chlore donne avec l'acoïne un précipité violet soluble en rouge dans l'éther, après addition de potasse (v. p. 894) et qu'elle considère cette réaction comme caractéristique de l'acoïne.

Action de l'eau de brome. — On sait que l'eau de brome donne avec les solutions de cocaïne un précipité jaune, qui est soluble à chaud. D'après SAPORETTI (*Bull. de Chim. Pharm.*, 1909, p. 479) et (*Annales des falsifications*, 1911, p. 295), avec la stovaïne et la novocaïne elle donne aussi un précipité jaune soluble à chaud, avec l'eucaïne un précipité jaune devenant blanc à l'ébullition, avec la nirvanine un précipité jaune soluble à chaud en un liquide, qui devient rougeâtre et dégage une odeur désagréable, avec l'holocaïne un précipité jaune soluble à l'ébullition, en un liquide présentant une opalescence blanc rosé.

G. WALRAND (loc. cit.) donne les indications suivantes sur l'action de l'eau de brome sur les différents anesthésiques locaux qu'elle a étudiés.

• Avec la cocaïne, pas de précipité dans la solution à 0,1 %, précipité jaune soluble à chaud dans les solutions plus concentrées.

Avec la tropacocaïne, mêmes résultats.

Avec l'orthoforme nouveau, précipité brun vert, soluble en brun à chaud, soluble en brun rouge dans la potasse.

Avec l'anesthésine, précipité blanc, devenant jaune par un excès de brome et se décolorant par la potasse.

Avec la nirvanine, précipité jaune très facilement soluble, se dissolvant en brun verdâtre dans la potasse.

Avec la stovaïne, précipité jaunâtre, soluble à chaud, devenant blanc par la potasse.

Avec l'alypine, précipité jaune.

Avec la novocaïne ou allocaïne, précipité blanc, puis jaune par une nouvelle addition de brome, devenant blanc par la potasse.

Avec le paraforme, précipité blanc devenant jaune par un excès de réactif et se décolorant par la potasse.

Avec l'holocaïne, légère opalescence dans la solution à 0,1 %, précipité jaune dans la solution à 1 %.

Avec l'acoïne, un précipité violet, mauve ; après addition de potasse et agitation avec de l'éther on obtient aussi une couche éthérée rouge-bordeaux.

Avec l'eucaïne B, pas de précipité dans la solution à 0,1 %, mais précipité jaune orangé soluble à chaud, donnant quand on continue à chauffer un trouble blanc, qui s'accentue par refroidissement, dans la solution à 1 %.

Avec l'euphtalmine, pas de précipité dans la solution à 0,1 %, mais dans la solution à 1 % précipité orangé soluble à chaud, en une solution brunâtre que l'action de la potasse décolore.

C) Précipitation des bases par les réactifs

Les réactifs alcalins, solutions de soude ou de potasse, d'ammoniaque, de carbonate de soude, de potasse ou d'am-

moniaque, le phosphate sodique, le borate de soude, précipitent les bases des anesthésiques locaux de leurs solutions, et certaines de ces bases prennent des formes cristallines, tandis que d'autres (stovaïne, alypine, acoïne, nirvanine) restent huileuses. Il y a là un élément important de caractérisation.

Précipitation de la cocaïne l. — Précipitée des solutions de ses sels par les alcalis ou les carbonates neutres, la cocaïne est sous la forme d'aiguilles, si la précipitation est effectuée en liqueur concentrée, ou si elle a été faite en liqueur assez étendue sous forme de prismes rhomboïdaux, obliques, de faible polarisation négative et d'extinction normale. Ces prismes peuvent avoir, d'après BEHRENS (loc. cit., p. 55) jusqu'à 300 γ de long et sont souvent élargis en forme de ciseau à une extrémité.

Nous représentons (figure 15) les cristaux de cocaïne l. obtenus par nous.

Le précipité par les carbonates alcalins et par l'ammoniaque est soluble dans un excès de réactif.

On emploie pour cette précipitation soit une solution de potasse ou de soude à 10 %, soit de carbonate de soude à 10 %, soit d'ammoniaque à 10 % (d'après SCHERRATSCHEV, *Deutsch. Apothker Zeitung*, t. 27, p. 441. Le bicarbonate de soude, qu'on emploie en solution saturée, ne donne à la température ordinaire aucun précipité et ce n'est qu'en chauffant assez longuement et assez fortement qu'on peut précipiter la cocaïne sous la forme d'un trouble huileux que l'on fera recristalliser par ensemencement avec des cristaux obtenus par ailleurs avec l'aide d'une solution de soude caustique. Dans ces conditions l'examen des cristaux peut servir à l'identification microchimique de la cocaïne (v. BEHRENS, loc. cit., fascicule 3, p. 55).

En plus des résultats de l'examen des cristaux de cocaïne libre, l'étude des autres caractères de cette base

forme des éléments précieux pour l'identification, lorsqu'on possède une quantité suffisante d'échantillons pour l'effectuer. Dans ce cas, les indications données par le Codex de 1908 sont à suivre.

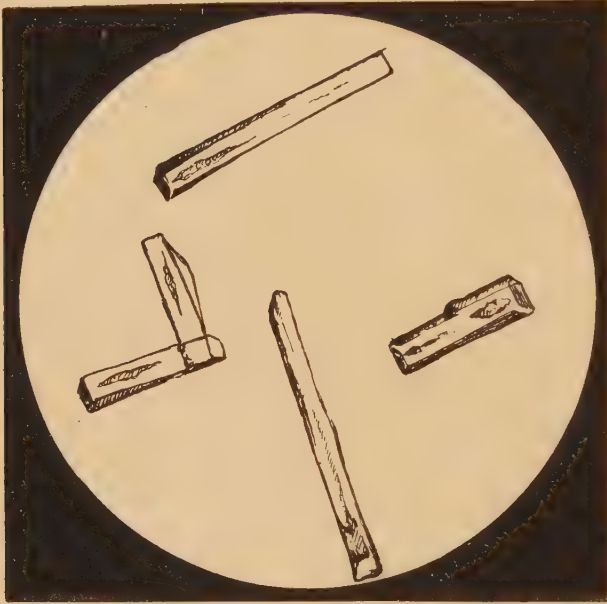


FIGURE 15

D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 789) les autres réactifs alcalins donnent avec la cocaïne les résultats suivants :

Le phosphate sodique rend opalescentes les solutions de chlorhydrate de cocaïne, mais ne produit pas de précipité dans une solution à 1 %, le borate de soude ne donne pas de précipité dans les solutions de chlorhydrate de cocaïne, que lorsque celles-ci sont assez concentrées (1 %) et même dans ce cas le précipité n'est pas aussi abondant que dans les solutions de stovaïne. C'est là une incompatibilité sur laquelle A. MANSEAU (*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1920, p. 183) et d'autres ont attiré l'attention.

Le réactif de NESSLER, de même que la liqueur de FEN-
LING, donnent dans les solutions à 1 % un précipité blanc.

Personnellement nous avons constaté que l'addition
d'alcalis ou de carbonates alcalins aux solutions de sto-
vaïne, d'orthoforme, d'allocaïne et de scuroforme donne :

Avec la solution de stovaïne, un précipité de goutte-
lettes huileux.

Avec la solution d'orthoforme, pas de précipité.

Avec la solution d'allocaïne ou novocaïne, précipité.

Avec la solution de paraforme, précipité.

D'après G. WALRAND (loc. cit., p. 826) l'*orthoforme* se dis-
sout dans les lessives alcalines et ses solutions alcalines
se colorent en rouge-brun en s'oxydant. Seul des succéda-
nés de la cocaïne l'orthoforme a cette propriété.

CHAPITRE III

Réactions mettant en évidence un des noyaux constitutifs

Les anesthésiques locaux renferment tous un ou plusieurs noyaux carbo-cycliques ou hétéro-cycliques dans leur molécule. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par certaines réactions.

Plusieurs de ces anesthésiques sont des éthers benzoïques, or l'acide benzoïque peut être mis en évidence soit par ses caractères physiques, soit par l'odeur du benzoate de méthyle, soit par sa transformation en acide aminobenzoïque, reconnaissable par la formation de matière colorante azoïque (réaction de GUERBET).

D'autres, sans être des dérivés benzoylés, contiennent des noyaux ali-cycliques, pouvant par oxydation de la chaîne latérale engendrer de l'acide benzoïque, qui se caractérisera comme dans le cas des précédents.

D'autres sont des amines nucléaires (dérivés aminobenzoylés) qui donnent lieu aux réactions générales de cette classe de corps (formation de matière colorante azoïque ou d'indophénol).

L'un d'entre eux (nirvanine) renferme un groupement ortho-oxy-benzoïque et donne, comme l'acide salicylique, une coloration violette par le perchlorure de fer.

I. — RÉACTIONS METTANT EN ÉVIDENCE LE RADICAL BENZOYLE.

Donnent ces réactions : la cocaïne, la benzoylecgonine, la tropacocaïne, la stovaïne, l'alypine, l'eucaïne B.

1° *Saponification de l'éther benzoïque et identification de l'acide benzoïque à l'état d'acide benzoïque libre.* — On place au moins 0 gr. 2 d'anesthésique dans un petit tube à essai, on ajoute 1 cmc. d'acide sulfurique concentré et l'on place le tube dans un bain-marie bouillant pendant 2 minutes, on ajoute après refroidissement, goutte à goutte, 3 cmc. d'eau, en refroidissant. On attend une demi-heure, dans le cas des dérivés benzoylés, il se fait une cristallisation d'acide benzoïque.

Celui-ci peut être recueilli, essoré, lavé à l'eau jusqu'à disparition de toute trace d'acide sulfurique et séché. En opérant personnellement ainsi sur un échantillon de cocaïne, nous avons pu caractériser l'acide benzoïque obtenu par son point de fusion (120°).

C'est la réaction de DIEL pour la cocaïne.

2° *Saponification de l'éther benzoïque et caractérisation des groupes benzoyle et méthyle de la cocaïne à l'état de benzoate de méthyle.* — Le Codex de 1908 indique que quand, après avoir chauffé à + 100° dans un tube à essai pendant quelques minutes 0 gr. 1 de cocaïne avec 1 cmc. d'acide sulfurique concentré, on ajoute au mélange goutte à goutte et avec précaution 2 cmc. d'eau, on perçoit l'odeur suave et caractéristique du benzoate de méthyle.

Pour caractériser, par l'odeur d'un éther benzoïque, le groupe benzoyle dans les anesthésiques qui le contiennent, autres que la cocaïne, il faut ajouter de l'alcool. Après avoir saponifié par chauffage au bain-marie avec l'acide sulfurique, avoir ajouté de l'eau et avoir laissé refroidir pour que l'acide benzoïque cristallise, on sépare celui-ci par essorage, ou bien par extraction à l'éther suivie d'éva-

poration de ce dissolvant, on chauffe le produit que l'on croit être de l'acide benzoïque avec 1 cme. d'alcool absolu et 1 cme. d'acide sulfurique concentré, et l'on cherche à reconnaître l'odeur caractéristique du benzoate d'éthyle.

3° *Réaction de GUERBET : Saponification de l'éther benzoïque, nitration de l'acide benzoïque, réduction en acide amino-benzoïque, diazotation de celui-ci et copulation avec le bétanaphтол en un azoïque orangé insoluble.* (*Journ. de Pharm. et Chim.*, 1920, t. 2, p. 322.) Quelques parcelles de matière placées sur un verre de montre sont additionnées de 3 à 4 gouttes d'acide azotique fumant (D. 1. 49). On évapore à sec au bain-marie et l'on reprend le résidu par une goutte de chlorure stanneux ; après 2 ou 3 minutes de chauffage, les acides nitrobenzoïques se trouvent transformés en acides aminobenzoïques. On laisse alors refroidir l'essai et on l'additionne de 2 gouttes d'une solution de nitrite au 100°. Enfin l'addition de 3 à 4 gouttes de solution au 100° de naphтол B. dans l'ammoniaque au 10° produit le mélange des acides B. naphтолabenzoïques, qui apparaissent sous la forme d'un précipité fortement coloré en rouge orangé.

II. — RÉACTION METTANT EN ÉVIDENCE LA PRÉSENCE D'UN NOYAU D'AMINE PRIMAIRE NUCLÉAIRE

D'après les formules de constitution, l'orthoforme nouveau, l'anesthésine, le scuroforme, la novocaïne possèdent le noyau aminobenzoïque. Ils doivent donc donner lieu à la formation d'une matière colorante azoïque, lorsqu'on copule en milieu alcalin un phénol avec le produit de leur diazotation.

Cette réaction est décrite de différentes manières par les divers observateurs : les techniques se ramènent toutes à l'action en milieu acide (nitrique, sulfurique ou chlorhydrique) de l'acide nitreux sur la solution de l'anesthe-

sique et à l'addition d'une solution alcaline de phénol, de naphthol ou de résorcine alcaline au produit de la diazotation.

La meilleure technique nous paraît être la suivante : quelques parcelles de matière sont dissoutes dans quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 1 %, on ajoute 3 gouttes de solution de nitrite au 100°, puis 3 gouttes de solution au 100° de naphthol B. ou d'un autre phénol dans l'ammoniaque au 10°, ou dans la solution normale de soude, et on observe la formation d'un précipité ou la simple coloration.

Avec l'orthoforme, d'après G. WALRAND (p. 826), on obtient une coloration rouge si la copulation est faite avec le B. naphthol ou la résorcine.

Avec l'anesthésine et avec la novocaïne, une coloration rouge cerise, mais si la copulation est faite avec le B. naphthol ou le phénol on a d'abord un précipité orangé que le supplément du Codex, page 9, signale comme un des caractères de la novocaïne soluble en rouge dans un excès de réactif (p. 829 et 849).

Avec le paraforme ou scuroforme, on obtient un précipité orangé, qui vire au brun par un excès d'HCl si la copulation est faite avec le naphthol B.

Remarquons que cette réaction, basée sur la formation d'une matière colorante azoïque, n'a rien de spécifique et qu'elle est donnée par d'autres amines aromatiques nucléaires susceptibles d'être diazotées.

III. — RÉACTION D'OXYDATION D'UN GROUPEMENT AMINE NUCLÉAIRE PRIMAIRE PRÉEXISTANT OU LIBÉRÉ PAR LE RÉACTIF OXYDANT

(Réaction du bleu d'indophénol)

On sait que les amines aromatiques nucléaires primaires oxydées par le chlore naissant (acide chlorhydrique et

hypochlorite de calcium), en présence de phénol, donne un produit rouge qui, additionné d'ammoniaque, prend la belle teinte bleu indigo due à la formation d'un indo-phénol.

L'orthoforme, l'anesthésine, la novocaïne faisant partie de ces amines primaires nucléaires, doivent donner et d'après G. WALRAND donnent cette réaction. Elle a constaté que l'holocaïne et l'acoïne, qui renferment l'une et l'autre un noyau de phénétidine (para-amino-phénétoï) soudé à un carbone par une double liaison qui peut se rompre sous l'action de l'agent oxydant, donnent aussi cette réaction.

La technique qui nous semble la plus avantageuse est la suivante : ajouter à 1 cmc. de solution à 1 % d'anesthésine 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré, 6 gouttes d'une solution d'hypochlorite, et 2 gouttes de solution de phénol à 1 %. La réaction de l'indophénol consiste dans l'obtention d'un précipité rouge orangé transformé en une solution bleu indigo par addition d'un excès d'ammoniaque.

Cette réaction n'a rien de spécifique et est donnée par nombre de produits aromatiques aminés.

IV. — PRODUCTION D'UN DÉRIVÉ A ODEUR D'ESSENCE DE FRUIT PAR CHAUFFAGE AVEC L'ACIDE NITRIQUE ET ADDITION D'ALCALI

Cette réaction est signalée comme caractéristique de la stovaïne.

Elle a été indiquée par ZERNIK (*Apothek. Zeitung*, 1905, p. 174). Voici comment G. WALRAND (loc. cit., p. 852) en rend compte : En évaporant au bain-marie 0 gr. 05 de stovaïne avec de l'acide chlorhydrique et de l'acide nitrique en quantités égales, on obtient une liqueur sirupeuse qui a une odeur piquante, on ajoute 1 cmc. de solution alcoolique

que de potasse, on évapore avec précaution : il se développe alors une odeur d'essence de fruit.

Le supplément du Codex (1920) donne la réaction suivante pour la stovaïne : « Si l'on chauffe au bain-marie jusqu'à siccité 0 gr. 03 de chlorhydrate de stovaïne avec 5 gouttes d'acide azotique et qu'on verse ensuite sur le résidu quelques gouttes de lessive de soude, on perçoit une odeur aromatique caractéristique. »

V. — RÉACTIONS COLORÉES DONNÉES AVEC L'ACIDE SULFURIQUE
CONCENTRÉ ET UN OXYDANT (ACIDE IODIQUE OU SEL D'URANE
OU ACIDE NITRIQUE)

Le principe de ces réactions semble avoir été indiqué par VITALI (v. *Pharm. Zeitg.*, 1903, p. 534) : « On chauffe un peu de cocaïne avec de l'acide sulfurique à 1.84 jusqu'à dégagement de vapeurs et on ajoute un petit grain d'iodate de potasse : le mélange se colore en vert, puis en bleu, puis en violet. »

Deux techniques sont à envisager pour l'obtention de cette réaction.

Première technique

GADAMER (*Lehrbuch d. Chem. Toxicologie*, 1909) a donné les résultats d'une étude systématique de cette réaction.

On place une petite quantité de la substance à essayer dans une petite capsule de porcelaine plus 10 gouttes d'acide sulfurique concentré et un petit grain d'iodate de potasse.

1° *Il ne se fait pas de coloration à froid.*

On chauffe alors jusqu'à production de vapeurs d'acide sulfurique, on obtient :

a) Avec la *cocaïne*, l'*eucaïne* ou la *tropacocaïne*, une coloration brunc, vert olive avec stries bleu, violet, enfin de-

venant violet pâle ; avec la tropacocaïne le violet serait plus rougeâtre qu'avec la cocaïne ;

b) Avec la *novocaïne*, une coloration brune tirant vers le brun pâle ;

c) Avec l'*anesthésine*, une coloration rougeâtre devenant brun foncé.

2° Il se produit à froid, plus ou moins rapidement, une coloration, que l'on note et dont on suit les modifications au cours du chauffage.

a) Avec l'*alypine*, coloration rougeâtre puis brun jaunâtre, apparaissant lentement à froid, devenant brun, vert olive, puis bleu violet (ressemblant à celle donnée à chaud par la cocaïne) quand on chauffe ;

b) Avec la *stovaïne*, coloration rouge framboise, avec stries jaunes et brunes à froid, devenant d'un beau rouge quand on chauffe ;

c) Avec l'*holocaïne*, coloration brun rougeâtre à froid, ne se modifiant pas par chauffage ;

d) Avec la *nirvanine*, coloration brun rougeâtre à froid, devenant brune par chauffage ;

e) Avec l'*acoïne*, coloration rouge foncé avec les bords vert foncé à froid, devenant brun rouge pâle par chauffage ;

f) Avec l'*orthoforme*, coloration bleu-vert, bientôt bleu-violet à froid, devenant rouge par chauffage.

Deuxième technique

G. WALRAND (loc. cit.) a mis en œuvre une technique différente pour ces réactions.

Cet auteur ajoute l'acide iodique à la solution à 1 % de l'anesthésique placée dans un tube à essai et observe la formation soit d'une coloration, soit d'un précipité, puis fait couler avec précaution le long des parois du tube à

réaction de l'acide sulfurique concentré et décrit la formation d'un anneau coloré à la surface de séparation et celle d'un précipité ou d'une coloration au-dessus de cet anneau. Les réactions obtenues sont les suivantes :

	ADDITION D'ACIDE IODIQUE	ADDITION SUBSÉQUENTE D'ACIDE SULFURIQUE
<i>Avec l'orthoforme</i>	Coloration violette fugace virant au jaune brun, puis trouble vert olive devenant vert foncé.	Anneau brun rouge foncé surmonté d'un précipité vert.
<i>Avec l'anesthésine</i>	Précipité blanc cristallin.	Anneau rouge brun, surmonté d'un précipité blanc qui brunit.
<i>Avec la mirranine</i>	Pas de coloration.	Anneau rouge orangé devenant brun et surmonté d'un trouble blanc devenant orangé.
<i>Avec la novocaïne</i>	Pas de coloration.	Anneau verdâtre qui, après quelque temps, devient rouge brun.
<i>Avec l'holocaïne</i>	Pas de coloration.	Anneau rouge orangé surmonté d'un trouble d'abord blanc devenant rose saumon.
<i>Avec l'acocaïne</i>	Pas de coloration.	Anneau brun rouge surmonté d'un trouble blanc, qui devient violacé.

VI. — RÉACTION AMENANT UN CHANGEMENT DE TEINTE DU NITRATE COBALTEUX

Cette réaction a été signalée pour la *cocaïne* par BAUMERT (*Lehrl. d. Gerichtl. Chem.*, II, p. 357) et par REICHARD (*Pharm. Centr.*, 1904, p. 645), elle a été étudiée par G. WALRAND (loc. cit., p. 789) qui a montré qu'elle est donnée par la *novocaïne*, que cet auteur déclare être seule parmi les succédanés de la cocaïne à la produire.

Voici en quoi elle consiste : « Des cristaux de chlorhydrate sont projetés sur une solution concentrée de nitrate cobalteux étalée en très mince couche sur un couvercle de creuset, deviennent bleu clair. Cette coloration fait penser à une deshydratation du sel de cobalt, d'autant plus que si la couche de nitrate de cobalt est épaisse, la coloration ne se produit pas. Elle s'étend bientôt à toute la surface, se maintient pendant l'évaporation, mais disparaît sous l'action de l'acide sulfurique concentré, d'un alcali, de l'ammoniaque, de l'alcool. Une légère élévation de température favorise la réaction. »

Nous avons personnellement répété ces réactions et avons obtenu la coloration des cristaux de chlorhydrate de cocaïne et de novocaïne. Contrairement à l'indication de G. WALRAND celle-ci n'est pas seule parmi les succédanés de la cocaïne à la produire, car nous l'avons obtenue aussi intensément avec la stovaïne.

VII. — RÉACTIONS BASÉES SUR LES PROPRIÉTÉS RÉDUCTRICES

Quoique assez fortement réductrice elle-même, la cocaïne l'est moins que la plupart de ses succédanés : on peut, à l'aide de réactifs réductibles comme le calomel, le permanganate, le ferrieyanure, arriver à trouver des éléments de différenciation.

En effet, ainsi que plusieurs observateurs, G. WALRAND (loc. cit., p. 788) l'a constaté, les propriétés réductrices sont irrégulières suivant les réactifs employés. Ainsi, la cocaïne est faiblement réductrice vis-à-vis du permanganate et du ferrieyanure, elle l'est beaucoup plus vis-à-vis du calomel.

Techniques

Réduction du calomel (c'est la réaction de FLUCKIGER). — D'après G. WALRAND : Mélanger sur une plaque de porce-

laine un peu de calomel avec 3 gouttes d'alcool et 1 goutte d'eau, étendre la pâte ainsi formée en une mince couche sur laquelle on projette quelques cristaux de chlorhydrate de cocaïne.

Réduction de permanganate. — D'après le Codex (1908) : Prendre 0 gr. 10 d'anesthésique, dissoudre dans 5 cmc. d'eau distillée, en opérant dans un tube à essai bouchant à l'émeri et préalablement lavé avec un mélange d'acide sulfurique et de bichromate et rincé à l'eau distillée. Ajouter 3 gouttes d'acide sulfurique à 1/10, puis 1 goutte de soluté de permanganate à 1/100 et observer combien de temps la coloration violette met à disparaître.

Réduction du ferricyanure. — Ajouter à une solution de l'anesthésique 1 goutte de perchlorure de fer et 1 goutte de ferricyanure et observer les changements de teintes (passage du jaune au vert, puis au bleu).

Résultats

Avec la cocaïne. — Réduction instantanée du calomel mêlé d'alcool se traduisant par des taches noires, bien apparentes.

Réduction lente du permanganate.

Maintien de la coloration violette pendant une demi-heure pour le chlorhydrate de cocaïne officinal.

Très lente réduction du ferricyanure, on n'observe une très légère teinte verte qu'après plusieurs heures.

Avec l'orthoforme. — Lequel est fortement réducteur.

Pas de réduction du calomel d'après nos expériences personnelles.

Réduction rapide du permanganate, disparition de la teinte violette.

Réduction immédiate du ferricyanure (coloration bleue).

Avec l'anesthésine. — Le calomel n'est pas réduit.

Réduction rapide du permanganate.

Réduction rapide du ferricyanure (coloration bleue).

Avec la nirvanine. — Réduction instantanée du permanganate.

Réduction presque immédiate du ferricyanure (teinte bleue).

Avec le paraforme. — Personnellement nous avons constaté :

Absence de réduction du calomel.

Réduction du permanganate.

Avec la stovaïne. — Réduction du calomel (coloration noire).

Réduction du permanganate rapide, mais moins rapide cependant qu'avec la novocaïne.

Réduction très faible et très lente du ferricyanure (teinte simplement verte et apparaissant après plusieurs heures).

Avec l'alypine. — Mêmes réactions qu'avec la stovaïne.

Avec la novocaïne. — Qui est très fortement réductrice.

Réduction du calomel (coloration noire).

Réduction immédiate du permanganate (décoloration).

Réduction immédiate du ferricyanure (formation instantanée d'un précipité bleu).

Avec l'holocaïne. — Réduction rapide du permanganate.

Réduction très faible et très lente du ferricyanure (teinte simplement verte après plusieurs heures).

Avec l'acoïne. — Réduction presque immédiate du permanganate (décoloration).

Réduction immédiate du ferricyanure (instantanément teinte bleue).

Avec l'eucaine B. — Pas de réduction du calomel.

Réduction très faible de l'acide permanganique (coloration persistant assez longtemps).

Réduction très faible et très lente du ferricyanure (coloration verte survenant après plusieurs heures).

Avec l'euphtalmine. — Réduction du calomel (coloration noire).

Réduction rapide de l'acide permanganique.

Réduction très faible et très lente du ferricyanure (coloration verte seulement après plusieurs heures).

En résumé, G. WALRAND signale qu'on obtient :

A) *La réduction du calomel*, mis en pâte avec de l'alcool, par la cocaïne, la stovaïne, l'alypine, la novocaïne, l'euphtalmine ; elle n'en signale pas avec l'orthoforme, la nirvanine, l'holocaïne et l'acoïne. Elle signale que l'eucaine B. ne réduit pas le calomel.

B) *La réduction rapide de l'acide permanganique* avec l'orthoforme, l'anesthésine, la nirvanine, la stovaïne, l'alypine, la novocaïne, l'holocaïne, l'acoïne, l'euphtalmine, tandis qu'elle n'est *pas obtenue* avec la cocaïne et avec l'eucaine B.

C) *La réduction rapide du ferricyanure*, surtout avec la novocaïne (précipité bleu), puis avec l'orthoforme, l'anesthésine, la nirvanine, l'acoïne (teinte bleue presque immédiate, tandis qu'elle n'est *pas obtenue* avec la cocaïne, la stovaïne, l'alypine, l'holocaïne, l'eucaine B. et l'euphtalmine (teinte verte n'apparaissant qu'après plusieurs heures).

VIII. — RÉACTION DE VITALI

On sait que cette réaction donnée par les alcaloïdes des solanées consiste dans l'apparition à froid d'une teinte violette lorsqu'on ajoute de la solution alcoolique fraîche de potasse au produit de l'évaporation de ces substances avec de l'acide nitrique.

La *cocaïne* ne donne pas cette réaction, ce qui permet de la distinguer des mydriatiques des solanées, mais il faut noter que pour qu'elle ne la donne pas, il est nécessaire de ne pas chauffer après l'addition de potasse alcoolique, car la teinte violette est donnée par la cocaïne si l'on chauffe au bain-marie après évaporation à sec avec de l'acide nitrique de densité 1,4 et addition de la solution alcoolique de potasse : c'est la réaction de KUBORNE.

CONCLUSIONS

Les anesthésiques locaux (cocaïne et ses succédanés) précipitent par la plupart des réactifs précipitants des alcaloïdes.

Ils se différencient des alcaloïdes des solanées par l'absence de la réaction de VITALI à froid, la coloration violette n'étant donnée par certains d'entre eux comme la cocaïne que lorsqu'on chauffe au bain-marie le produit de l'évaporation avec l'acide nitrique et de l'addition subséquente de solution alcoolique de potasse.

Ils ont certaines réactions colorées qui sont pour la plupart communes à plusieurs corps de ce groupe et ne sont pas spécifiques, mais qui peuvent servir à l'orientation des recherches, ainsi celles qui mettent en évidence :

La présence d'un radical benzoyle dans la cocaïne, la tropacocaïne, la stovaïne, l'alypine, l'eucaïne B., par la formation d'un azoïque insoluble dérivé de l'acide aminobenzoïque copulé avec le B naphtol ;

La présence d'un noyau d'amine nucléaire diazotable dans l'orthoforme, l'anesthésine, le paraforme ou scuroforme, la novocaïne, ou transformable en indophé-

nol dans ces substances, ainsi que dans l'holocaïne et l'acoïne ;

Les colorations obtenues à froid ou à chaud par l'acide iodique et l'acide sulfurique ;

La deshydratation du nitrate cobalteux avec production d'une teinte bleu clair que G. WALRAND signale comme spéciale à la cocaïne et à la novocaïne, assertion dont nous avons constaté l'inexactitude puisque nous avons obtenu la même réaction avec la stovaïne ;

Les différences aisément constatables dans les pouvoirs réducteurs sur le calomel, le permanganate, le ferricyanure.

Mais les réactions qui ont le plus de valeur sont les réactions de précipitation, surtout si on les conduit avec les techniques microchimiques, dont nous avons indiqué les principales d'après les indications de BEHRENS, DRAGENDORFF, GIESEL, GREITHER, SONNIE-MORET, DENIGÈS, G. WALRAND, OGIER-KOHN-ABREST, etc., et d'après nos expériences personnelles, qui ont porté principalement sur la cocaïne, la novocaïne, ou allocaïne, la stovaïne et l'orthoforme.

En effet, ces réactions conduisent à l'obtention de précipités cristallins, dont l'examen des formes peut fournir des distinctions suffisamment précises de chacun de ces anesthésiques : parmi ces cristaux, les plus caractéristiques sont les combinaisons données avec certains anesthésiques locaux par l'acide picrique, le chlorure de platine, le chlorure et le bromure d'or, le chlorure de palladium après l'action de l'eau de chlore, l'acétate

et le chlorure de zinc, l'acide chromique, le permanganate de potasse, le perchlorate de soude, le ferrocyanure.

L'examen des caractères fluoroscopiques et spectrographiques de ces alcaloïdes a été récemment proposé pour servir à leur identification (BAYLE et FABRE) (CASTILLE).

Nous avons personnellement constaté, en examinant à l'état sec les substances irradiées par les radiations d'une lampe à arc de mercure dans l'argon, filtrées par trois écrans au nickel, que l'orthoforme reste mat et que le paraforme présente une luminescence bleutée, beaucoup moins intense que la fluorescence violette de la novocaïne signalée par BAYLE et FABRE et que nous avons nettement retrouvée dans nos conditions expérimentales (lampe GALLOIS, obligeamment mise à la disposition de M. le Professeur MOREL, par M. le Professeur POLICARD).

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ALBERT MOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 29 Janvier 1925.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Nature chimique et constantes physiques des principaux anesthésiques locaux	9
CHAPITRE II. — Réactions de précipitation	23
CHAPITRE III. — Réactions mettant en évidence un des noyaux constitutifs	75
CONCLUSIONS	89
